



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di laurea in Infermieristica

*Cannabinoidi e doppia diagnosi:
diffusione di un programma educativo
rivolto ai giovani*

Relatore: Dott

Maurizio Ercolani

Tesi di Laurea di:

Denise Marziali

A.A. 2018/2019

Mi sono mosso, e non riuscivo a sentire le mie membra:

Ero così leggero, quasi

Ho pensato che fossi morto nel sonno,

Ed ero un benedetto fantasma

S.T. Coleridge

Indice

Introduzione.....	6
-------------------	---

Capitolo primo. Uso dei cannabinoidi

1.1 classificazione dei cannabinoidi.....	7
1.1.1 naturali.....	8
1.1.2 sintetici.....	9
1.2 target della popolazione colpita.....	11
1.3 quadro epidemiologico dell'uso di cannabis in Italia.....	13
1.4 fattori di vulnerabilità.....	16
1.5 Fattori condizionanti l'espressione di comportamenti individuali orientati all'uso di droghe.....	20

Capitolo secondo. Dai cannabinoidi alla doppia diagnosi

2.1 la maturazione del cervello ed i suoi meccanismi.....	23
2.2 il sistema endocannabinoide (eCB).....	27
2.3 assunzione dei cannabinoidi esogeni in adolescenza ed interazione con il sistema endogeno.....	33
2.4 effetti del consumo nel cervello adolescente.....	37
2.5 doppia diagnosi: dipendenza e nuove psicosi.....	44

Capitolo terzo. Programma educativo preventivo

3.1 definizione della tematica affrontata.....	50
3.2 obiettivi del programma.....	53
3.3 luoghi di diffusione del progetto e destinatari.....	57
3.4 strategie, struttura e contenuti del programma.....	60
Conclusioni.....	76
Fonti bibliografiche.....	79

INTRODUZIONE

Oggi giorno una percentuale sempre maggiore di adolescenti utilizza a scopo voluttuario sostanze psicoattive. L'adolescenza è un periodo della vita caratterizzato dalla ricerca dell'eccesso e dal desiderio di provare nuove sensazioni che, molto spesso, si ripercuotono nella sperimentazione di emozioni forti e rischiose, in particolare comportamenti illeciti e/o proibiti. Tra questi, i mix di psicostimolanti ai quali gli adolescenti si sottopongono continuamente durante il fine settimana, evidenziano una tendenza, sempre più diffusa, alla ricerca di una condizione di totale alterazione e/o perdita dello stato di coscienza. La progressiva riduzione dell'età di sperimentazione (<15 anni), come riportato da recenti indagini epidemiologiche, aggrava un problema sociale intensamente radicato nella società contemporanea. Talvolta l'uso ricreativo di tali sostanze viene supportato e incoraggiato attraverso alcuni mezzi di comunicazione di massa (dalla musica al mondo virtuale) e nei social network, delineando un quadro sociale caratterizzato da una totale mancanza di informazione sugli effetti a lungo termine, dei danni fisici e comportamentali che l'uso massiccio e continuo di queste sostanze è in grado di provocare. Sebbene negli ultimi anni sia stato registrato un incremento delle tipologie delle sostanze d'abuso di derivazione sintetica, la *Cannabis*, sottoforma di marijuana e

hashish, rappresenta la sostanza illecita maggiormente utilizzata nella fascia di età compresa tra i 16 e i 24 anni.

L'elaborato ha come tema centrale lo studio degli effetti della cannabis sull'individuo, in particolare nel periodo adolescenziale che risulta essere quello con maggiore incidenza di consumo e successivo abuso della sostanza.

A seguire, si sono prese in esame le interazioni della cannabis con il nostro sistema endocannabinoide al fine di evidenziare le trasformazioni motorie e psicologiche.

Per ultimo si è stilato un programma educativo rivolto alle scuole, che possa sensibilizzare il giovane fornendogli degli strumenti informativi adatti, al fine di indirizzarlo verso una "scelta" responsabile e sicura per il suo sviluppo.

CAPITOLO PRIMO

L'USO DEI CANNABINOIDI

1.1 Classificazione dei cannabinoidi

La *Cannabis Sativa* è una pianta dioica conosciuta e utilizzata dall'uomo da oltre quattromila anni, sia per l'estrazione di fibre tessili sia a scopo curativo e ricreazionale. Le infiorescenze della pianta femminile costituiscono la droga, contenente il titolo più elevato di principi attivi (cannabinoidi). Dal fitocomplesso è possibile estrarre circa sessanta tipi diversi di cannabinoidi responsabili dell'attività psicoattiva: i più espressi sono il Δ 9-tetraidrocannabinolo (Δ 9-THC), il cannabigerolo (CBG), il cannabicromene (CBC) e il cannabidiolo (CBD) e il cannabinolo (CBN)¹. Le sostanze illecite ricavate dalla pianta sono rappresentate dalla marijuana (foglie e infiorescenze; titolo Δ 9-THC: 5-12%), l'hashish (resina; titolo Δ 9-THC: 4-20%) e l'olio (titolo Δ 9-THC: 30%) e vengono consumate prevalentemente attraverso il fumo di sigarette, spesso associate al tabacco².

¹ Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. (2012) Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ*. vol. 344 pp. e536.

² Brenneisen R. (2007) Chemistry and analysis of phytocannabinoids and other cannabis constituents. In "Marijuana and the Cannabinoids".

In questo modo, l'effetto del fumo può essere percepito in pochi istanti, a causa dell'elevata superficie polmonare e persiste anche per alcune ore in base al titolo del principio attivo contenuto nella sostanza e alle caratteristiche individuali dell'utilizzatore. La somministrazione può avvenire anche per via orale e, raramente, per via endovenosa, a causa dell'alto grado di lipofilità del $\Delta 9$ -THC che impone un'opportuna veicolazione.

Tuttavia, queste vie di somministrazione garantiscono un'elevata biodisponibilità della sostanza e una maggiore durata dell'effetto³.

Tra il 1997 e il 2010 sono state notificate tramite l'Early Warning System europeo, più di 150 nuove sostanze psicoattive (NPS), acquistabili tramite online shop. Tra le nuove droghe presentiamo i catinoni o cannabinoidi sintetici.

I *cannabinoidi sintetici*, come indicato dal nome sono molecole analoghe ai cannabinoidi naturali, ma di natura sintetica.

Sono stati progettati nell'ambito della ricerca scientifica, affidata principalmente al chimico John William Huffman e sintetizzati in laboratori chimico-farmaceutici con l'obiettivo di individuare molecole che conservino alcune proprietà del THC, privandole però, dei suoi tipici effetti psicoattivi.

³ Burgdorf JR, Kilmer B, Pacula RL. Heterogeneity in the composition of marijuana seized in California. Drug Alcohol Depend. 2011 Aug 1;117(1):59-61.

Il suo lavoro e quello della sua equipe si è indirizzato verso la scoperta di un farmaco che andasse ad agire sui recettori degli endocannabinoidi presenti nel corpo.

Tuttavia, verso la fine degli anni 2000, in risposta ad un mercato nero della droga in continua espansione, si è cominciato a commercializzare in Germania e in USA, in alternativa alla marijuana, due di questi cannabinoidi sintetici scoperti da Huffman denominati K2 e Spice (2008.)⁴. Si tratta di una serie di composti chimici artificiali che hanno proprietà psicotrope e possono essere nebulizzati, spruzzati sotto forma di gocce finissime, su materiale vegetale usato come eccipiente per essere fumati (herbal mixture). Altre volte si presentano in forma liquida, adatti per essere inalati per mezzo di sigarette elettroniche o vaporizzatori⁵. Il nome cannabinoidi è dovuto al fatto che queste sostanze sono simili ai principi attivi contenuti nella marijuana o Cannabis. Per via di questa affinità, i cannabinoidi sintetici sono spesso chiamati anche erba sintetica, e sono considerati alternative alla semplice marijuana⁶. I designers drugs ad attività cannabinoide-mimetica si dividono in due principali categorie: la serie naftoilindolica, meglio conosciuta come JWH (dall'acronimo del suo più grande studioso e scopritore) e la serie simil-cannabinolica o benzopiranic.

⁴ Nahoko Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, Goda Y. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Science International*.

⁵ Fattore L, Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci*. 2011; 5:60

⁶ International Narcotics Control Board (INCB), Annual report, 2015

NAFTOILINDOLICI

- **naftometilindoli**
- **naftoilpirroli**
- **naftilmetilindeni**

BENZOPIRANICI

- **fenilacetilindoli** (come i benzoilindoli, ad es. JWH-250)
- **cicloesilfenoli** (es. CP 47,497 e omologhi di CP 47,497)

1.2 Target della popolazione colpita

La *Cannabis* è la sostanza psicoattiva maggiormente utilizzata a livello mondiale. Sulla base delle statistiche più recenti si stima che sia stata consumata almeno una volta nella vita da 220 milioni di soggetti di età compresa tra i 16 e 64 anni. Gli Stati Uniti d'America, il Canada, l'Australia e l'Europa rappresentano le realtà mondiali nelle quali la prevalenza del consumo di *Cannabis* e derivati è stata stimata tra il 35-58%, nella fascia di età a rischio⁷. Sul mercato europeo, il consumo annuale di *Cannabis*, presente sotto forma di foglie (marijuana) e resina (hashish), si aggira intorno alle 2.000 tonnellate. In Europa sono 74 milioni (circa il 22% della popolazione) di adulti, di età compresa tra 15-64 anni, ad aver consumato cannabinoidi almeno una volta nella loro vita e 18 milioni (5%) nell'ultimo anno: tra questi sono 15 milioni (12%) i consumatori compresi nella fascia di età 15-34 anni mentre 8.5 milioni (14%) al di sotto dei 24 anni .

I giovani adulti sono tra i maggiori consumatori di marijuana e la percentuale aumenta se si considera che tra i ragazzi (15-16 anni), uno su quattro abbia già consumato una sostanza d'abuso illecita. Il 24% dichiara di aver consumato *Cannabis* almeno una volta nella vita, il 20% nell'ultimo anno e il 12% di averla consumata nel mese precedente all'indagine. In Italia la prevalenza del consumo

⁷ European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), EU Drug Report, 2016

si attesta al 21% della popolazione compresa tra i 15-19 anni, al 12° posto nella classifica fra i paesi europei al cui vertice sono presenti la Repubblica Ceca (42%) e la Francia (39%). I modelli di consumo della *Cannabis*, generalmente assunta inalandone il fumo, variano dal consumo occasionale o abituale e, solo in piccola parte, un consumo intensivo con dosi elevate (< 1% dei consumatori).

1.3 Quadro epidemiologico dell'uso di cannabis in Italia

Gli ultimi dati disponibili rispetto ai consumi della cannabis nel nostro Paese sono, per la maggior parte, contenuti nella Relazione Annuale al Parlamento sullo stato delle Tossicodipendenze in Italia pubblicata nel 2015 dal Dipartimento Politiche Antidroga (DPA) della Presidenza del Consiglio dei Ministri⁸.

Secondo l'indagine nazionale che ha coinvolto 8.465 soggetti tra i 15 e i 64 anni, il 32% del campione ha provato cannabis almeno una volta nella vita, cioè poco più di 12 milioni e mezzo di persone. La prevalenza dei consumatori di cannabis sale a circa il 40% se si considera la fascia d'età 15-34anni, coinvolgendo oltre 5milioni di sperimentatori tra i giovani. Dalla rilevazione IPSAD pubblicata nella sopra citata Relazione al Parlamento, emerge che la cannabis è stata anche la sostanza maggiormente utilizzata dalla popolazione generale negli ultimi 12 mesi, ovvero dal 9,2% dei 15-64enni, cioè oltre 3 milioni e mezzo di italiani di pari età. Inoltre, sono quasi 400 mila coloro che hanno riferito di aver consumato cannabis frequentemente, cioè 20 o più volte nei 30 giorni prima lo svolgimento dello studio ("frequent users" - circa l'1% dei 15-64enni). La cannabis sembra generalmente più diffusa tra la popolazione dei 15-34enni: tra questi, circa 2 milioni e mezzo hanno dichiarato di aver consumato cannabis

⁸ Dipartimento Politiche Antidroga (DPA), Presidenza del Consiglio dei Ministri, Relazione Annuale al Parlamento sullo stato delle dipendenze in Italia, 2015

negli ultimi 12 mesi, quasi 1 milione e 200mila hanno dichiarato di aver consumato nell'ultimo mese (8,9%) e quasi 250mila sono frequent users (20 o più volte negli ultimi trenta giorni) (1,9%). Tra coloro che hanno consumato cannabis nell'ultimo mese, il 18% ha dichiarato di aver speso 50 euro o più nel periodo considerato per acquistare la sostanza⁹.

Il 15% dei consumatori recenti con età compresa tra i 15 e i 64 anni ha dimostrato, utilizzando la metodica del test di screening CAST, di essere un consumatore problematico, cioè coloro la cui condizione richiederebbe un trattamento sanitario adeguato presso centri specialistici.¹⁰ In questo dato si riscontra una prevalenza più elevata tra i maschi (18%) rispetto alle femmine (9%). Tale quota corrisponde a poco più dell'1% della popolazione italiana 15-64enne, ed al 2,7% della popolazione dei 15-34enni¹¹.

L'indagine nazionale SPS riportata dal Dipartimento Politiche Antidroga ha riguardato anche i consumi delle nuove sostanze psicoattive. Pur nella difficoltà di definire nel questionario queste nuove sostanze, l'indagine ha evidenziato che il 53% degli studenti ha assunto un miscuglio di erbe sconosciute; per il 47% di loro le sostanze non note si presentavano in forma liquida e per il 43% erano sotto forma di pasticche/pillole. Rispetto al genere, quasi il 3% dei maschi e

⁹ Vincenti M, Valutazione/Review Id: 13 71, Università di Verona, 2017

¹⁰ Direzione Centrale per i Servizi Antidroga (DCSA), Ministero dell'Interno, Relazione annuale, 2015

¹¹ Zuccato E, Castiglioni S, Senta I, Borsotti A, Genetti B, Andreotti A, Pieretti G, Serpelloni G. Population surveys compared with wastewater analysis for monitoring illicit drug consumption in Italy in 2010-2014. Drug Alcohol Depend. 2016

poco meno del 2% delle femmine ha riportato di aver consumato sostanze psicoattive senza sapere cosa fossero. Il dato interessante che emerge ai fini del presente documento è che gli utilizzatori di sostanze psicoattive “sconosciute” sono in misura maggiore tra coloro che durante l’anno hanno utilizzato sostanze diverse dalla cannabis: il 7% tra chi ha utilizzato unicamente cannabis, il 36% di chi ha utilizzato cocaina, stimolanti e/o allucinogeni e quasi il 60% di chi ha utilizzato eroina.

Rispetto alla distribuzione regionale delle prevalenze di consumo di cannabis durante l’anno, sono Piemonte, Emilia Romagna, Marche, Lazio e Sardegna a far registrare i valori superiori alla media nazionale, essendo compresi tra 27% e 30%. Nel nord-est (Veneto, Trentino Alto Adige e Friuli Venezia Giulia), in Abruzzo e nelle regioni del sud (Campania, Basilicata e Calabria) si concentrano le prevalenze che si pongono al di sotto di quella nazionale, con valori che vanno da 19% a 26% circa¹².

¹² Dipartimento Politiche Antidroga (DPA), Presidenza del Consiglio dei Ministri, Relazione Annuale al Parlamento sullo stato delle dipendenze in Italia, 2016

1.4 Fattori condizionanti l'espressione di comportamenti individuali orientati all'uso di droghe

Al fine d'interpretare le dinamiche di espressione comportamentale degli individui facenti uso di droga, nel nostro caso cannabinoidi, va reso evidente che i fattori condizionanti possono agire sull'individuo nel corso delle varie fasi della sua vita e della sua crescita, con effetti diversificati che dipendono sia dal contesto in cui il soggetto vive sia dalle caratteristiche personali ed intrinseche dello stesso¹³.

I principali fattori in grado di condizionare il comportamento dell'individuo, sono:

- fattori individuali
- fattori ambientali
- fattori dipendenti dalle caratteristiche della sostanza

A seconda della loro presenza o assenza, della tipologia di espressione/manifestazione e soprattutto della reciproca interazione, si possono creare diverse condizioni in grado di articolare il comportamento espresso dal soggetto. Il modo di azione di questi vari fattori è quindi di due tipi: una modalità diretta

¹³ la Rivista delle Politiche Sociali / Italian Journal of Social Policy, 4/2018

nei confronti dell'individuo e un modo interattivo attraverso il quale i vari fattori possono reciprocamente modificarsi.

Tra i principali fattori individuali troviamo:

1. L'assetto genetico e il conseguente assetto neurobiologico dei sistemi di gratificazione e del controllo volontario del comportamento;
2. il tipo di temperamento (es. novelty seekers, harm avoidance, ecc.);
3. altri fattori correlati all'espressione di comportamenti aggressivi precoci.

Ad ogni modo, i fattori individuali possono subire forti condizionamenti (sia in senso positivo sia negativo) dai fattori ambientali, anch'essi in grado di produrre importanti modificazioni e condizionamenti.

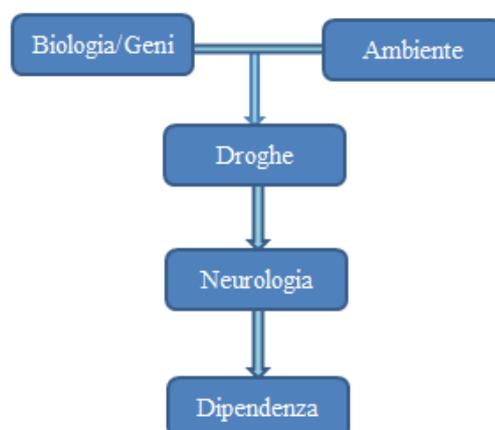


Figura 1 - Il diagramma rappresenta i diversi fattori che possono condurre alla dipendenza. A concorrere allo sviluppo della malattia, infatti, sono i fattori individuali (biologia/geni), i fattori ambientali (ambiente), le caratteristiche delle sostanze (droghe) e gli aspetti neurobiologici che contraddistinguono l'individuo ed il suo sviluppo. *Fonte: M. Diana, 2010.*

I principali fattori ambientali sono:

- la famiglia e il tipo di relazioni esistenti e di cure e di controllo parentale che sono espressi dai genitori;
- il gruppo dei pari e la prevalenza d'uso di sostanze, l'atteggiamento sociale del gruppo verso l'uso, la polarizzazione verso obiettivi di competenza sociale positiva;
- la scuola, le politiche e le attività messe in atto contro la diffusione e l'uso di droga.
- l'ambiente sociale esterno, l'esistenza di regole anti-droga, l'esistenza di messaggi promozionali contro l'uso di droghe e di una cultura prevalente che stigmatizzi il comportamento d'uso di sostanze (non la persona consumatrice).
- la densità di ambienti d'intrattenimento incentivanti la disponibilità e l'uso di sostanze legali o illegali (alcol, tabacco, droghe).
- la presenza, la forza e la direzione della comunicazione delle “agenzie educative virtuali” (Internet, TV e altri media, pubblicità, mondo dello spettacolo) che possono sensibilizzare particolarmente gli adolescenti.

- la disponibilità e l'accessibilità di sostanze sul territorio, che dipendono dalla rete di traffico e spaccio e dalle forme di contrasto messe in atto e presenti sul territorio¹⁴.

Per ultimo abbiamo i fattori dipendenti dalle caratteristiche della sostanza che a loro volta, risultano costituiti principalmente dalle caratteristiche farmacologiche della sostanza, che possono andare ad agire sull'effetto gratificante evocabile e percepito dal soggetto in maniera più o meno forte, alla rispondenza ai bisogni funzionali del consumatore, alla possibilità d'instaurare sindrome da astinenza, craving, tolleranza, ecc. Le sostanze, infatti, possono indurre dipendenza in diversi modi e possono dare effetti diversamente percepiti come gratificanti e/o funzionali dal soggetto in relazione ai suoi bisogni, alle sue aspettative e alle sue condizioni psichiche. Inoltre, tra i fattori dipendenti dalla sostanza s'inserisce anche la disponibilità ambientale della sostanza stessa.¹⁵

¹⁴ Presidenza del Consiglio dei ministri - Dipartimento per le politiche antidroga, 2018, Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia (anno 2018, dati 2017)

¹⁵ Nava F., 2018, Come intercettare precocemente la nuova utenza, in Nono Libro Bianco sulle droghe

1.5 Adolescenza, maggior fattore di vulnerabilità

La vulnerabilità individuale è uno dei fattori principali che determina lo sviluppo della dipendenza. Una delle fasi critiche e di maggiore vulnerabilità agli effetti delle sostanze d'abuso è l'adolescenza¹⁶. Al giorno d'oggi, il consumo di *Cannabis* e sostanze d'abuso tra gli adolescenti o i giovani adulti (16-24 anni) è particolarmente diffuso, e rappresenta una problematica sociale di rilevante importanza.

L'adolescenza è definita come il periodo della vita di ogni individuo che ha inizio con la fase della pubertà, caratterizzata da cambiamenti biologici, comportamentali, psicologici e sociali, che culmina con l'arresto dell'accrescimento somatico e l'acquisizione di un ruolo nella società adulta¹⁷.

Tra tutti questi cambiamenti che caratterizzano questa fase della vita, di fondamentale importanza sono l'evoluzione della percezione delle emozioni e del controllo comportamentale, che costituiscono un punto chiave nello sviluppo della personalità dell'individuo.

L'adolescenza è caratterizzata da comportamenti di ricerca e sperimentazione di nuove sensazioni strettamente correlate a comportamenti impulsivi e di attitudine al rischio, quali il consumo di marijuana e la sperimentazione di

¹⁶ Chambers RA, Potenza MN (2003). Neurodevelopment, impulsivity, and adolescent gambling. *J Gambl Stud.* 19(1):53-84.

¹⁷ Spear LP (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev.* 24:417-63.

sostanze d'abuso¹⁸. La ricerca di nuove sensazioni, associate ad un'alta percezione di rischio, rappresenta per l'adolescente uno stimolo allettante e talmente intenso da influenzare le sue scelte comportamentali a scapito della riflessione sulle eventuali conseguenze negative. Durante l'adolescenza, il cervello incorre in un'intensa fase di sviluppo neuronale delle varie aree ed è particolarmente sensibile agli stimoli sia interni (attività ormonale) sia esterni, come l'effetto delle sostanze psicoattive. La ricerca del piacere, la curiosità e la sperimentazione di nuove sensazioni sono dovute all'aumento dell'attività nelle aree limbiche cerebrali (la corteccia orbitofrontale, lo striato, ecc) coinvolte nella percezione della ricompensa e nella processazione delle emozioni anch'esse in fase di sviluppo, parallelamente alla corteccia prefrontale (PFC), che regola il controllo cognitivo-comportamentale. L'incremento della trasmissione DAergica nella via mesocorticale è di fondamentale importanza nella modulazione dei comportamenti impulsivi, nella percezione del rischio riguardo alla salienza emotiva dell'esperienza.¹⁹ In accordo con quanto osservato, il modello "*dual process*" postula che la mancata percezione del rischio deriva da uno sviluppo asincrono delle aree mesocorticali, che inizia

¹⁸ Jacobus J, Goldenberg D, Wierenga CE, Tolentino NJ, Liu TT, Tapert SF (2012). Altered cerebral blood flow and neurocognitive correlates in adolescent cannabis users. *Psychopharmacology (Berl)*. 222(4):675-84.

¹⁹ remus-Fitzwater TL, Varlinskaya EI, Spear LP (2010). Motivational systems in adolescence: possible implications for age differences in substance abuse and other risk-taking behaviors. *Brain Cogn*. 72(1):114-23.

dalla pubertà, e il controllo razionale (area corticale), che raggiunge il suo sviluppo intorno ai venti anni.²⁰

Un soggetto adolescente è maggiormente vulnerabile, rispetto a un adulto sia per la differente percezione degli effetti gratificanti delle sostanze psicotrope sia per la ridotta percezione degli effetti negativi durante l'astinenza. Di conseguenza, l'età d'inizio all'uso continuo di sostanze d'abuso assume un ruolo di fondamentale importanza per l'incremento della suscettibilità allo sviluppo della dipendenza. L'uso continuo e regolare di *Cannabis* incrementa il rischio di sviluppare dipendenza da altre sostanze d'abuso in età adulta: tale rischio diminuisce se aumenta l'età di primo utilizzo della sostanza²¹.

²⁰ Hayatbakhsh MR, McGee TR, Bor W, Najman JM, Jamrozik K, Mamun AA (2008). Child and adolescent externalizing behavior and cannabis use disorders in early adulthood: an Australian prospective birth cohort study. *Addict Behav.* 33(3):422-38.

²¹ Higuera-Matas A, Botreau F, Del Olmo N, Miguéns M, Olías O, Montoya GL, García-Lecumberri C, Ambrosio E (2010). Periadolescent exposure to cannabinoids alters the striatal and hippocampal dopaminergic system in the adult rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol.* 20(12):895-906.

CAPITOLO SECONDO

DAI CANNABINOIDI ALLA DOPPIA DIAGNOSI

2.1 La maturazione del cervello e i suoi meccanismi

La condizione ideale per la crescita sana di ogni essere umano prevede il possesso di un patrimonio genetico adeguato e l’inserimento in un ambiente nel quale sia gli aspetti fisici, sia le regole educative siano in grado di dare stimoli adeguati a ogni epoca di vita ²². Il tema della maturità cerebrale sta riscuotendo un notevole interesse nell’ambito scientifico e in quello educativo.

Recenti studi hanno dimostrato come il cervello di un adolescente risulti ancora immaturo, cioè non abbia ancora terminato completamente il proprio sviluppo, e come la sostanza bianca cerebrale e la grigia subiscano cambiamenti strutturali anche dopo la pubertà. L’essere umano, infatti, cresce seguendo due regole principali: quella del “Top- Down” e la regola del “Bottom-Up”.

Ciò significa che l’individuo si sviluppa secondo l’interazione tra potenzialità.

Geneticamente prestabilite e stimoli provenienti dall’ambiente. Per meccanismo di Top-Down s’intende in genere il drive interno genetico, mentre per meccanismo di Bottom-Up s’intende la stimolazione proveniente dall’ambiente

²² Serpelloni G, Alessandrini F, Zoccatelli G, Rimondo C, Droghe e prevenzione.

esterno.²³

È necessario considerare questa interazione per comprendere a pieno i fenomeni che avvengono durante la crescita in un adolescente. Il rapporto ormone/cervello incentiva il bisogno di emozioni e sensazioni forti, mentre le aree cerebrali preposte alla capacità di giudizio sono ancora immature: per questo gli adolescenti hanno più difficoltà a prendere decisioni mature e a comprendere le conseguenze delle proprie azioni. Questo li porta ad essere più vulnerabili alle situazioni a rischio, quali, ad esempio, il consumo di sostanze stupefacenti o l'assunzione di comportamenti di tipo trasgressivo.²⁴

Durante gli anni '90 del secolo scorso, il National Institute of Mental Health (NIMH), aveva intrapreso degli studi sul cervello indagando la maturità cerebrale.

Ricercatori come J. Giedd e N. Gogtay hanno cercato di comprendere che cosa fosse la maturità cerebrale e come questa avvenisse.

La Figura 2 riportata, mostra con chiarezza l'evoluzione della materia grigia cerebrale verso la piena maturazione nel corso degli anni. Le aree di colore

²³ Taylor AG, Goehler LE, Galper DI, Innes KE, Bourguignon C. Top-down and bottom-up mechanisms in mind-body medicine: development of an integrative framework for psychophysiological research. *Explore (NY)*. 2010 Jan; 6(1):29-41

²⁴ Bava S, Tapert SF, Adolescent Brain Development and the Risk for Alcohol and Other Drug Problems, *Neuropsychology Review*, December 2010, Volume 20, Issue 4, pp 398–413

rosso, giallo e verde, che caratterizzano i primi anni di vita e l'adolescenza, rappresentano circuiti neurali non ancora strutturati.

Attorno ai 20 anni, la corteccia cerebrale, rappresentata con il blu, raggiunge la piena maturazione cerebrale. La corteccia prefrontale dorso laterale (DLPFC) è quindi l'ultima parte della corteccia a maturare. Le immagini in basso mostrano in 4 tappe evolutive (dai 5 ai 20 anni di età) lo slittamento dal rosso (meno maturo) al viola (più maturo), della maturazione cerebrale della DLPFC (quadrato bianco).

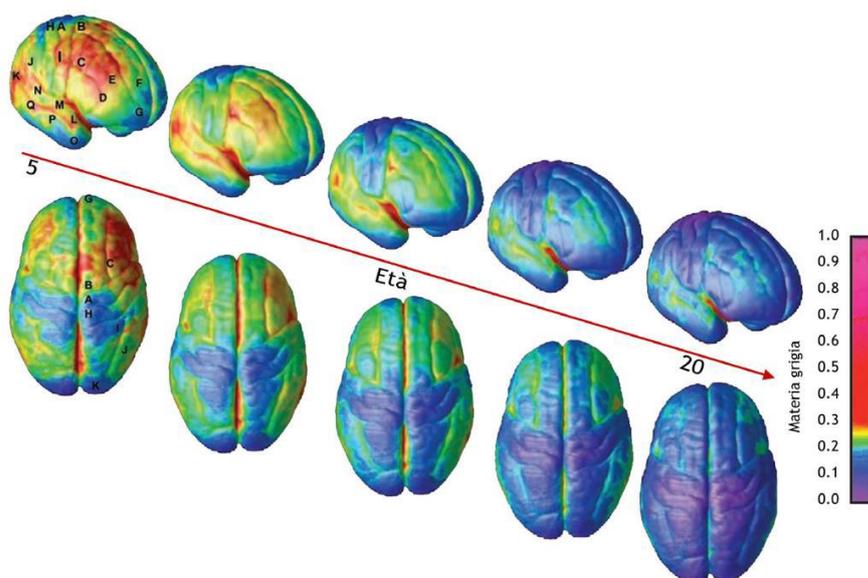


Figura 2 - Evoluzione nel tempo (dai 5 ai 20 anni d'età) della normale maturazione cerebrale. Le regioni corticali per l'elaborazione delle funzioni primarie si sviluppano velocemente e prima delle regioni per le funzioni cognitive di ordine superiore (emozioni e autocontrollo). In particolare, la corteccia prefrontale, per il suo ruolo nel controllo delle funzioni esecutive, conclude tardivamente il proprio percorso maturativo, attorno ai 20 anni d'età²⁵.

²⁵ Toga AW, Thompson PM, Mori S, Amunts K, Zilles K, Towards multimodal atlases of the human brain, Nat Rev Neurosci. 2006

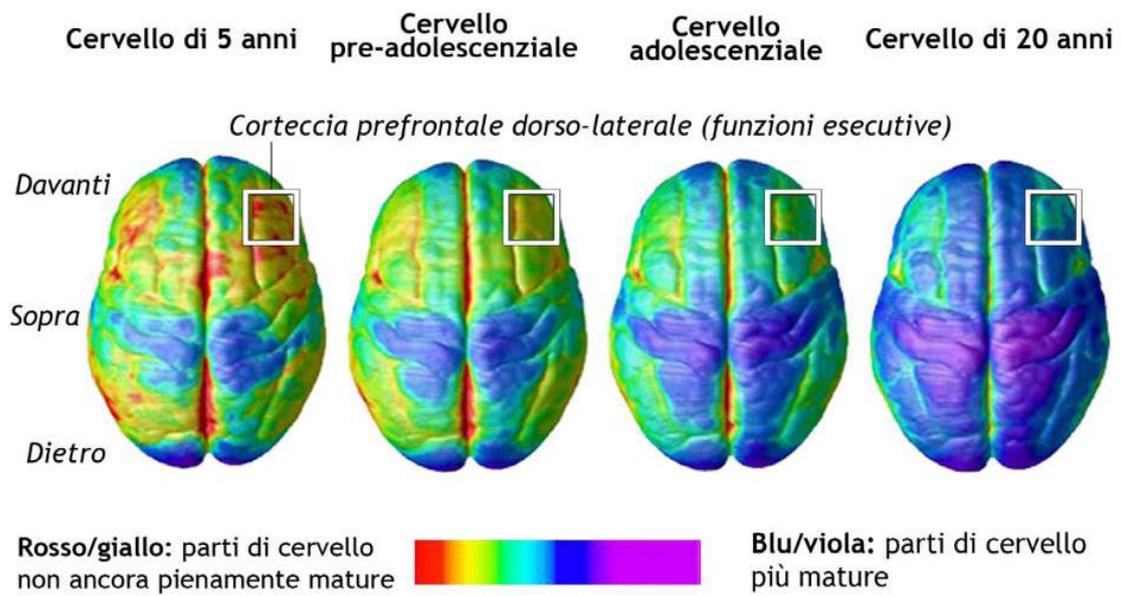


Figura 3 - Sviluppo temporale della corteccia prefrontale dorso laterale (DLPFC): in rosso viene mostrata l'area nella fase ancora immatura, in viola nella piena maturazione funzionale.²⁶

²⁶ Thompson PM, Sowell ER, Gogtay N, Giedd JN, Vidal CN, Hayashi KM, Leow A, Nicolson R, Rapoport JL, Toga AW, Structural MRI and brain development. Int Rev Neurobiol. 2005

2.2 Il sistema endocannabinoide (eCB)

La *Cannabis Sativa* è una pianta erbacea, originaria dell'Asia, le cui infiorescenze secernono una resina contenente sostanze terpenofenoliche, farmacologicamente attive nel nostro organismo, chiamate cannabinoidi. L'attività psicotropa di queste sostanze è mediata da un sistema endogeno costituito da recettori specifici (*Cannabinoid Receptor*, CB), proteine di trasporto e un sistema enzimatico e metabolico, denominato sistema dei cannabinoidi endogeni (o endocannabinoide, eCB).²⁷

Il sistema eCB comprende anche una serie di composti lipidici, i cannabinoidi endogeni, in grado legarsi ai recettori CB, mimando gli effetti del Δ^9 -tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC).

Per questi motivi si differenziano gli endocannabinoidi, ovvero i ligandi endogeni prodotti nel nostro organismo, dai fitocannabinoidi, ossia tutti quelle sostanze che compongono il fitocomplesso della Canapa.

La produzione in tutto l'organismo di elementi del sistema endocannabinoide e la presenza di questo sistema in organismi di livello inferiore, indica un ruolo vitale di questo sistema nella filogenesi .

In base alla localizzazione dei recettori, è stato dimostrato che il sistema endocannabinoide sia coinvolto in un elevato numero di processi fisiologici, tra i

²⁷ Lu HC, Mackie K (2015). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry*.

quali il controllo motorio, la memoria e l'apprendimento, la percezione del dolore, la regolazione dell'equilibrio energetico, e in comportamenti come l'assunzione di cibo.²⁸ Altre funzioni del sistema endocannabinoide, nella normale fisiologia, sembrerebbero correlate alle funzioni endocrine, alle risposte vascolari, alla modulazione del sistema immunitario, alla neuroprotezione, alla regolazione dell'equilibrio psichico, alle funzioni sessuali ed alla sessualità, allo sviluppo del Sistema Nervoso Centrale, alla plasticità sinaptica e alla risposta ad insulti endogeni e ambientali^{29 30} .

²⁸ Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L(2004). The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov.*

²⁹ Costa MA, The endocannabinoid system: an emergent player in human placentation. *Reproductive Toxicology*, Volume 61, June 2016.

³⁰ Fakhoury M, Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Schizophrenia. *Mol Neurobiol*. 2016 Jan 15



Figura 4 - Le principali funzioni del sistema endocannabinoide in normali condizioni fisiologiche.

Il corpo umano possiede specifici siti di legame per i cannabinoidi, distribuiti sulla superficie di molti tipi di cellule. Il nostro organismo produce i ligandi endogeni dei cannabinoidi, chiamati endocannabinoidi, i quali si legano proprio ai recettori cannabinoidi (CB), attivandoli.

Il primo recettore del sistema endocannabinoide ad essere stato clonato e in seguito isolato è stato il recettore CB1 (CB1R). In seguito, è stato identificato anche il recettore CB2 (CB2R) come ulteriore mediatore dell'attività

farmacologica dei ligandi Ecb.³¹ Entrambi i recettori appartengono alla superfamiglia dei recettori proteici di membrana accoppiati alle proteine G.

I recettori cannabinoidi hanno differenti meccanismi di distribuzione tissutale e di segnalazione. I CB1 sono tra i più abbondanti e i più ampiamente distribuiti GPCR nell'encefalo. Si trovano principalmente sulle cellule nervose (neuroni) del SNC (oltre che nell'encefalo quindi, anche nel midollo spinale). A livello dell'encefalo, la distribuzione dei CB1 (Figura 3) è particolarmente marcata nelle regioni responsabili della coordinazione motoria e del movimento (per esempio, il cervelletto, i gangli della base, nello specifico, lo striato e la substantia nigra), dell'attenzione e delle funzioni cognitive complesse come il giudizio (ad esempio, la corteccia cerebrale), dell'apprendimento, della memoria e delle emozioni (ad esempio, amigdala e ippocampo).

A differenza dei CB1 invece, i recettori CB2 sono espressi principalmente a livello periferico. Sono presenti prevalentemente nelle cellule immunocompetenti, tra cui i leucociti, la milza e le tonsille, il midollo osseo ematopoietico, ma anche nel pancreas.

Essi sono stati identificati anche nel SNC, pur se a basse concentrazioni, in particolare sulle cellule gliali e microgliali.

³¹ Griffin G, Tao Q, Abood ME (2000) Cloning and pharmacological characterization of the rat CB2 cannabinoid receptor. J Pharmacol Ex.

I recettori cannabinoidi svolgono dunque una sorta di azione protettiva del Sistema Nervoso Centrale dalla sovra-stimolazione o sovra-inibizione esercitata da altri neurotrasmettitori. La rapida induzione della sintesi di endocannabinoidi con la conseguente attivazione dei recettori e successiva degradazione degli stessi, suggerisce che questi composti agiscono nel cervello primariamente come neuromodulatori, piuttosto che come classici neurotrasmettitori.³²

Oltre al suo noto coinvolgimento in specifiche funzioni corporee, il sistema endocannabinoide ha un ruolo importante in processi fondamentali dello sviluppo. Il rilascio dei cannabinoidi endogeni controlla la plasticità sinaptica, ovvero, la capacità del sistema nervoso di modificare l'efficienza del funzionamento delle connessioni tra neuroni (sinapsi), di instaurarne di nuove e di eliminarne alcune, in molte aree cerebrali comprese la neocorteccia, l'ippocampo, il cervelletto, e i gangli della base.

Il signaling endocannabinoide ha un ruolo fondamentale nelle sinapsi, con un chiaro continuo d'azione dallo stabilirsi delle sinapsi nell'inizio del neurosviluppo alla funzione delle sinapsi nel cervello adulto.³³

Il sistema endocannabinoide, infatti, è presente nel Sistema Nervoso Centrale fin dalle prime fasi dello sviluppo cerebrale ed esso possiede un ruolo rilevante

³² Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJMJ, Cannabis and the developing brain: Insights from behavior. *European Journal of Pharmacology*, 2008, 585 441-452.

³³ Harkany T, Keimpema E, Barabàs K, Mulder J, Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2008:2865 584-590

nell'organizzazione cerebrale durante la vita pre- e post- natale. Le evidenze scientifiche indicano, infatti, che gli endocannabinoidi intervengono durante il neurosviluppo. Sono coinvolti nel controllo della neurogenesi, nella proliferazione dei progenitori neurali, nella migrazione e nella specificazione fenotipica dei neuroni immaturi influenzando la formazione di complessi network neuronali.

Infine, l'importante ruolo da esso svolto durante lo sviluppo neuronale, suggerisce come un'eventuale perturbazione del sistema cannabinoide endogeno, ad esempio attraverso l'utilizzo di fitocannabinoidi, possa influire in modo anche drammatico sul sistema nervoso durante lo sviluppo.³⁴

³⁴ Serpelloni G; Diana M; Gomma M; Rimondo C, Cannabis e danni alla salute, 2011
http://www.dronetplus.it/pubblicazioni_new/pubbl_det.php?id=654

2.3 Assunzione dei cannabinoidi esogeni in adolescenza ed interazione con il sistema endogeno

Grazie agli studi condotti negli ultimi anni, si è dimostrato come la somministrazione di cannabinoidi esogeni in adolescenza comporterebbe effetti avversi nei processi di rimodellamento della sostanza bianca e del pruning sinaptico che interferirebbe negativamente sullo sviluppo morfologico cerebrale.³⁵

Come già evidenziato in precedenza, il sistema degli endocannabinoidi endogeni è coinvolto nello sviluppo neuronale e nell'iperstimolazione di quest'ultimo, causato dall'assunzione di *Cannabis*, che negli adolescenti comporta una possibile alterazione dei processi di maturazione cerebrale in alcune aree, con conseguenze a lungo termine di rilevante importanza.³⁶

Nelle aree corticali, il recettore CB1 è altamente espresso a livello degli interneuroni GABAergici e nei neuroni piramidali .

³⁵ Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, Fusar-Poli P, Crippa JA, Nogué S, Torrens M, Pujol J, Farré M, Martin-Santos R (2013). Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS One*.

³⁶ Downer EJ, Campbell VA (2010). Phytocannabinoids, CNS cells and development: a dead issue? *Drug Alcohol Rev.* 29(1):91-8.

Oltre all'azione svolta sulla trasmissione GABAergica, lavori in letteratura hanno dimostrato che la trasmissione glutamatergica dei neuroni piramidali è soggetta all'azione inibitoria del segnale mediato dagli endocannabinoidi³⁷.

Il sistema endocannabinoide ha quindi un ruolo omeostatico nel regolare l'eccessiva eccitazione o inibizione neuronale e lo fa modulando continuamente il suo tono endogeno.³⁸

Il mantenimento di un equilibrio tra la trasmissione sinaptica eccitatoria e quella inibitoria, è quindi essenziale per la maturazione funzionale e la stabilità a lungo termine della corteccia prefrontale.

È per questo che una forte esposizione al THC, in particolar modo durante una fase così critica come l'adolescenza, potrebbe determinare un'alterazione del sistema endocannabinoide e quindi della sua capacità di regolare l'equilibrio tra il sistema glutamatergico e quello GABAergico portando ad una non corretta maturazione delle reti corticali.

Studi di neuro immagine hanno, infatti, dimostrato una riduzione del volume cerebrale, dell'ippocampo e dell'amigdala,³⁹ asimmetria della struttura

³⁷ Galve-Roperh I, Palazuelos J, Aguado T, Guzmán M (2009). The endocannabinoid system and the regulation of neural development: potential implications in psychiatric disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 259(7):371-82.

³⁸ Kandel D, Davies M, Karus D, Yamaguchi K (2012). The consequences in young adulthood of adolescent drug involvement. An overview. *Arch Gen Psychiatry.*

³⁹ McQueeney T, Padula CB, Price J, Medina KL, Logan P, Tapert SF (2011). Gender effects on amygdala morphometry in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res.* 224(1):128-34.

ippocampale ed alterazioni dello spessore della corteccia prefrontale nei soggetti adolescenti in seguito all'uso continuo di *Cannabis*.⁴⁰

La corteccia prefrontale si dimostra come l'area maggiormente vulnerabile all'uso di cannabinoidi esogeni.

Dall'ipotesi di Schenk⁴¹, numerosi studi hanno dimostrato che il Δ^9 -tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC), somministrato in adolescenza, determina effetti neuromodulatori, con conseguenze a lungo termine che si possono ripercuotere sulla percezione dell'effetto gratificante delle sostanze d'abuso, sullo sviluppo neuronale, di disturbi psichiatrici,⁴² deficit dell'attenzione e della memoria di lavoro e psicosi.

Con ciò si è visto che i cannabinoidi determinano una minore responsività dei neuroni DAergici che proiettano nel VTA, nel cervello dell'adolescente, che si ripercuote nella riduzione della gratificazione agli stimoli naturali e conduce ad una maggiore vulnerabilità all'effetto delle sostanze d'abuso.

Questo effetto è dovuto anche all'incremento del segnale inibitorio mediato dalla via di trasduzione recettoriale, causato dal Δ^9 -THC, nelle aree del sistema

⁴⁰ Lopez-Larson MP, Bogorodzki P, Rogowska J, McGlade E, King JB, Terry J, Yurgelun-Todd D (2011). Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res.* 220(1):164-72.

⁴¹ Schenk S (2007). Sensitization as a process underlying the progression of drug use via gateway drugs. In: Kandel DB, ed. *Stages and Pathways of Drug Involvement: Examining the Gateway Hypothesis*, pp. 318–336. New York: Cambridge University Press.

⁴² Rubino T, Prini P, Piscitelli F, Zamberletti E, Trusel M, Melis M et al (2015). Adolescent exposure to THC in female rats disrupts developmental changes in the prefrontal cortex. *Neurobiol Dis.*

limbico ed è strettamente associato all'aumento del reward da sostanze d'abuso.⁴³

L'azione della *Cannabis* nell'adolescente comporta modificazioni al sistema degli oppioidi endogeni e in particolare l'incremento dei recettori μ e dell'espressione genica della proencefalina nel NAc⁴⁴.

⁴³ Ellgren M, Spano SM, Hurd YL (2007). Adolescent cannabis exposure alters opiate intake and opioid limbic neuronal populations in adult rats. *Neuropsychopharmacology*. 32(3):607-15.

⁴⁴ Tomasiewicz HC, Jacobs MM, Wilkinson MB, Wilson SP, Nestler EJ, Hurd YL (2012). Proenkephalin mediates the enduring effects of adolescent cannabis exposure associated with adult opiate vulnerability. *Biol Psychiatry*. 72(10):803-10.

2.4 Effetti del consumo nel cervello adolescente

L'uso di cannabis generalmente ha inizio durante l'adolescenza quando il cervello è ancora in fase di sviluppo. Gli studi qui presentati indicano che il consumo cronico di cannabis durante gli anni dell'adolescenza provoca anomalie strutturali della materia grigia e della bianca che sono correlate a deficit cognitivi come una scarsa attenzione nell'apprendimento, e nella velocità di processamento delle informazioni, problemi di memorizzazione, una ridotta velocità psicomotoria e di elaborazione cognitiva delle informazioni,⁴⁵ aumento della fatica durante l'esecuzione di compiti cognitivi, della ripetizione sequenziale ed una compromissione negli indicatori oggettivi della qualità del sonno.

Alcune anomalie appaiono persistere anche dopo un mese di astinenza, ma sembrano risolversi in tre mesi se l'astinenza viene mantenuta. Infine, aumentano le evidenze secondo cui l'uso abitudinale di cannabis in età adolescenziale potrebbe compromettere l'attivazione cerebrale, causando un'insufficiente attività neurale precoce con un uso continuato in età adulta.

⁴⁵ Jacobus J, Bava S, Cohen-Zion M, Mahmood O, Tapert SF, Functional consequences of marijuana use in adolescents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 92 (2009) 559-565

Tali problemi neuropsicologici potrebbero avere importanti ripercussioni sulla vita quotidiana del ragazzo, con difficoltà nel raggiungimento di successi scolastici e lavorativi, nonché una mancata realizzazione sociale ⁴⁶.

Da alcuni studi presi in esame, viene esaminata l'influenza dell'uso della cannabis sulla "girificazione" del cervello, ossia la formazione dei giri e dei solchi cerebrali.

Attraverso l'utilizzo della risonanza magnetica encefalica, i ricercatori hanno confrontato la conformazione strutturale dell'encefalo di un campione di ragazzi facenti uso di cannabis, con un gruppo di quarantaquattro volontari sani. I risultati ottenuti dalla ricostruzione della morfologia cerebrale hanno dimostrato che assumendo cannabis, si assiste ad una riduzione dei solchi cerebrali in entrambi gli emisferi, oltre ad uno spessore corticale più sottile nel lobo frontale destro.

La formazione dei giri e dei solchi del cervello rappresenta un normale processo evolutivo, mentre l'uso di cannabis in giovane età sembra portare ad importanti alterazioni morfologiche e asimmetrie emisferiche, che si manifestano attraverso una rallentata girificazione cerebrale. Un cervello sotto l'effetto della cannabis sembra infatti rallentare o distruggere il suo normale processo evolutivo,

⁴⁶ Porath-Waller A.J. Canadian Centre on Substance Abuse. Clearing the Smoke on Cannabis. Chronic Use and Cognitive Functioning and Mental Health (2009)

mostrando una morfologia prematura, simile per struttura ad un cervello di età inferiore rispetto alla propria tappa evolutiva.

Un altro studio ci riporta che tra coloro che avevano iniziato a consumare cannabis prima dei 16 anni, e continuato nel presente erano associati ad uno spessore corticale maggiore.

Coloro che avevano iniziato successivamente mostravano risultati opposti. Le divergenze sono state riscontrate in tutte le tre misure morfologiche della corteccia frontale dorsolaterale anteriore. Questi risultati sono consistenti con l'interruzione del pruning e con l'alterazione di traiettorie della maturazione cerebrale durante l'adolescenza.

Risultati analoghi sono stati ottenuti da Price JS et al. che ha evidenziato come tra gli adolescenti consumatori di cannabis si registrino volumi orbitofrontali mediali e parietali inferiori più ridotti rispetto ai coetanei non consumatori. Per altro, in questo studio il risultato non risulta essere dipendente dalla quantità di cannabis assunta, né dal sesso del consumatore. Anche in questo caso, volumi ridotti della corteccia orbitofrontale mediale tra i consumatori di cannabis suggeriscono un'alterazione dei processi di sviluppo neurologico.⁴⁷

⁴⁷ Price JS, McQueeney T, Shollenbarger S, Browning EL, Wieser J, Lisdahl KM, Effects of marijuana use on prefrontal and parietal volumes and cognition in emerging adults. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Aug;232(16):2939-50

In adolescenti consumatori di cannabis sono state osservate, inoltre, lievi anomalie della materia bianca. Medina e colleghi hanno riscontrato anche che un aumento dei sintomi depressivi nei consumatori di cannabis era associato ad un ridotto volume e qualità della materia bianca: questo suggerisce che il consumo di cannabis durante l'adolescenza potrebbe compromettere le connessioni della materia bianca tra le aree coinvolte nella regolazione dell'umore.⁴⁸

In uno studio di follow-up sulle relazioni tra l'integrità della materia bianca ed il funzionamento cognitivo, Bava e colleghi hanno evidenziato che una minore FA (anisotropia frazionaria) nelle aree temporali era associata a scarsa attenzione, memoria di lavoro e velocità di elaborazione. Una minore qualità della materia bianca nelle aree anteriori era associata ad una minor capacità di memoria verbale. Al contrario, una maggiore FA nelle aree cerebrali occipitali è stata correlata ad un miglioramento della memoria di lavoro e della sequenza visuo-motoria.⁴⁹

Anche se la maggioranza degli studi citati sopra ha tenuto conto della storia familiare d'uso di sostanze ed escluso la comorbidità con disturbi psichiatrici, è ancora difficile determinare se le anomalie cerebrali e cognitive possano essere

⁴⁸ Medina KL, Nagel BJ, McQueeney T, Park A, Tapert SF (2007B), Depressive symptoms in adolescents: Associations with white matter volume and marijuana use. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(6), 592-600

⁴⁹ Bava S, Frank LR, McQueeney T, Schweinsburg BC, Schweinsburg AD, Tapert SF. Altered white matter micro-structure in adolescent substance users. *Psychiatry Res.* 2009 Sep 30;173(3):228-37

precedenti all'inizio dell'uso di cannabis ma è chiaro che se già presenti ne accentua l'entità e ne velocizza l'evoluzione.

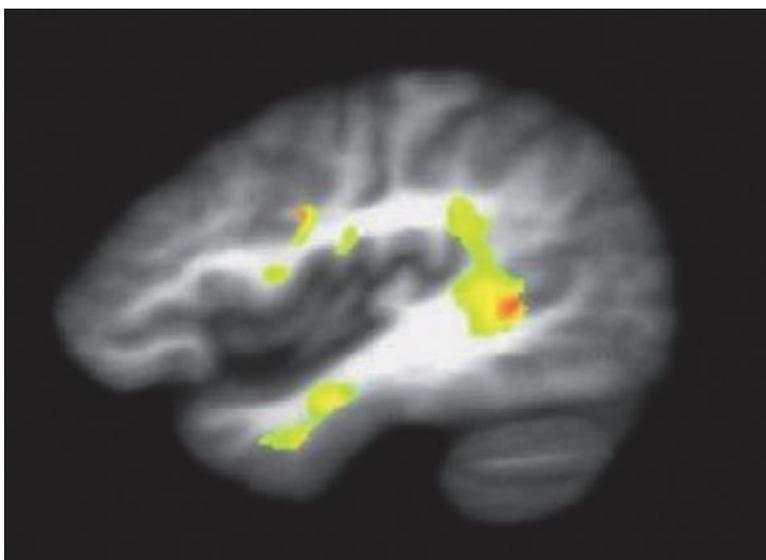


Figura 5- In questa immagine di RM sono evidenziate in giallo le aree che presentano le anomalie più significative nel cervello di un fumatore cronico di marijuana (Ashtari M et al., 2009).

Zalesky e colleghi hanno condotto uno studio che ha indagato per la prima volta l'impatto del consumo di cannabis specificatamente sulla connettività delle fibre assonali.⁵⁰

Dai dati è emerso che la connettività assonale risulta compromessa nella fimbria destra dell'ippocampo (fornice), nello splenio del corpo calloso e nelle fibre commissurali che si estendono fino al precuneo. In queste vie, l'analisi della diffusività radiale e assiale, che rappresentano una misura dell'integrità

⁵⁰ Zalesky A, Solowij N, Yücel M, et al. Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain*. 2012 Jul;135(Pt 7):2245-55

microstrutturale, ha evidenziato un'associazione tra la gravità delle alterazioni riscontrate e l'età in cui ha avuto inizio l'uso regolare di cannabis. I risultati, quindi, indicano che l'uso precoce e prolungato di cannabis è particolarmente pericoloso per la materia bianca del cervello in fase di sviluppo, portando ad alterazioni della connettività cerebrale che, secondo gli autori, potrebbero essere alla base dei deficit cognitivi e della vulnerabilità ai disturbi psicotici, depressivi e d'ansia dei consumatori di cannabis.

Di fatti, in letteratura sono riportati casi di attacchi di panico, disforia, deliri a contenuto persecutorio e paranoia con il consumo di cannabis. Negli adolescenti, l'uso di cannabis può inoltre favorire l'insorgenza di disturbi psichici o slatentizzare vere e proprie sindromi psichiatriche.

L'analisi volumetrica con Risonanza Magnetica (RM) delle strutture cerebrali di persone con diagnosi d'esordio schizofrenico (First-Episode Schizophrenia, FES) mostra una perdita di tessuto nervoso nella zona mediana del cervelletto nota come "verme cerebellare". Il cervelletto è deputato al controllo di diverse funzioni, come il linguaggio, il movimento, e di alcune emozioni come la paura e il piacere. È una struttura ricca di recettori cannabinoidi di tipo 1 (CB1), responsabili della diversificazione neuronale durante il processo di maturazione

cerebrale.⁵¹ Il principio attivo della cannabis, legandosi ai recettori CB1, interferisce e modifica il processo di diversificazione neuronale durante l'adolescenza, favorendo una patologia cerebellare con sintomi simili alla schizofrenia.

⁵¹ Kawamura Y, Fukaya M, Maejima T, Yoshida T, Miura E, Watanabe M, Ohno- Shosaku T, Kano M, The CB1 Cannabinoid Receptor Is the Major Cannabinoid Receptor at Excitatory Presynaptic Sites in the Hippocampus and Cerebellum, *The Journal of Neuroscience*, 26(11): 2991-3001

2.5 Doppia diagnosi : dipendenza e nuove psicosi

La doppia diagnosi rappresenta, oggi, la nuova frontiera con la quale gli operatori dei servizi pubblici e privati per le dipendenze da sostanze d'abuso debbono confrontarsi. Chi opera in questo settore ha notato da tempo un progressivo aumento di individui che presentano problemi psichiatrici accanto alla tossicodipendenza.

Il termine "doppia diagnosi", per quanto poco soddisfacente secondo molti autori, è stato di fatto adottato per indicare la condizione di molte persone che contestualmente manifestano problemi di dipendenza e disturbi psichiatrici di una certa importanza.

Nell'ambito dei servizi per le tossicodipendenze, infatti, non tutti presentano oltre alla patologia da dipendenza anche un sintomo psicopatologico vanno considerati pazienti con doppia diagnosi, altrimenti vista la frequenza in questa popolazione di sintomi d'ansia, oscillazioni del tono dell'umore o episodi di apatia, tutti, o quasi, i pazienti tossicodipendenti e alcolisti sarebbero "casi con doppia diagnosi".⁵²

Il termine "doppia diagnosi" è stato coniato anni fa dalla psichiatria statunitense (De Leon 1989, Solomon 1996) per indicare la coesistenza di un grave disturbo

⁵²Lorenzo Rampazzo, Anna Corti, Nicola Aguanno, Davide Banon, Claudio Beltrame, Mauro Cibir, Giuseppe D'Errico, Gerardo Favaretto, Fabio Ferrari, Mario Secolo, Giovanni Serpelloni "La doppia diagnosi nel Veneto" Indagine sulla prevalenza degli utenti dei Dipartimenti per le Dipendenze con doppia diagnosi psichiatrica al 31 dicembre 2012

mentale (soprattutto di tipo psicotico) e di un disturbo da abuso/dipendenza da sostanze, mentre in Italia, solo molto più di recente, è stata posta una certa attenzione a tale evenienza clinica.

Dando uno sguardo alle incidenze, gli studi presi in esame, mostrano tutti come i “forti consumatori” di cannabis all’età di 18 anni, avevano un rischio 6,7 volte maggiore, rispetto ai non utilizzatori, di sviluppare un disturbo schizofrenico nei 27 anni successivi, tale rischio aumentava in relazione alla precocità d’inizio di assunzione di cannabis.

Il rischio si riduceva, pur rimanendo sempre significativo, dopo il controllo di fattori confondenti quali i disturbi del comportamento, un basso quoziente intellettuale, il crescere in un ambiente urbano, il fumo di sigaretta e la scarsa integrazione sociale.⁵³

Nel *Netherlands Mental Health Interview Survey and Incidence Study* (NEMESIS), uno studio sulla popolazione generale (5000 soggetti), gli individui che utilizzavano cannabis al baseline, rispetto a quelli che non la utilizzavano, presentavano un rischio 3 volte maggiore di sviluppare sintomi psicotici al follow-up. Anche qui, tale rischio restava significativo dopo il controllo di una serie di fattori quali l’etnia, lo stato civile, la scolarità e il vivere in ambiente urbano. Gli autori hanno, inoltre, evidenziato una relazione dose-risposta, con un

⁵³ Norbert Scherbaum, F. Schifano, Udo Bonnet, *New Psychoactive Substances (NPS) – a Challenge for the Addiction Treatment Services* 2017

rischio più elevato (*odds ratio* = 6.8) per i soggetti che utilizzavano la sostanza con maggior frequenza. La dose di cannabis assunta è stata valutata in base alla frequenza di utilizzo espressa su una scala 1-5 (quasi tutti i giorni, 3-4 giorni a settimana, 1-2 giorni alla settimana, 1-3 giorni al mese, meno di una volta al mese). Ulteriori analisi, condotte sullo stesso campione, hanno rilevato che una storia lifetime di uso di cannabis al baseline, rispetto all'uso di cannabis al follow-up, era fortemente predittiva di un esordio psicotico nei 3 anni successivi.⁵⁴

Questo suggerisce che l'associazione tra uso di cannabis e psicosi non è il mero risultato dell'effetto a breve termine della sostanza, quanto un fattore predisponente l'individuo allo sviluppo del disturbo psicotico negli anni successivi, che cresce al diminuire dell'età delle prime assunzioni. L'uso contemporaneo di altre sostanze, inoltre, non aumentava il rischio di sviluppare una psicosi.⁵⁵

Lo studio conferma che "l'uso di cannabis è un fattore di rischio indipendente per l'esordio psicotico e che coloro che sono vulnerabili per un disturbo

⁵⁴ *Laura Orsolini Stefania Chiappini, Duccio Papanti, Domenico De Berardis, John M. Corkery and Fabrizio Schifano* The Bridge Between Classical and "Synthetic"/Chemical Psychoses: Towards a Clinical, Psychopathological, and Therapeutic Perspective

⁵⁵ Andrew A. Monte , AndrewHopkinson, Jessica Saben, Shelby K. Shelton, Stephen Thornton, Aaron Schneur, AdamPomerleau, Robert G. Hendrickson, Ann M. Arens⁷, Jon B. Cole, James Chenoweth⁸, Spencer Martin, Axel Adams, Samuel D. Banister & Roy R. Gerona The Psychoactive Surveillance Consortium and Analysis Network (PSCAN): the first year 29 august 2019

psicotico sono particolarmente sensibili ai suoi effetti” manifestando anche un esito peggiore .

Andando ad analizzare l’ insorgenza di psicosi in giovani con storie di poliabuso di cannabis (naturale e sintetica), con inizio precoce e prolungata dipendenza negli anni, ci siamo trovati di fronte ad una “nuova” patologia che si distacca leggermente dalle psicosi non associate all’ abuso di sostanze.

Il poliabuso di sostanze naturali, mixate spesso con altre di nuova generazione psicoattive, conduce ad una quadro che definiremo “psicosi sintetica”: un variegato stato di parafrenia con allucinazioni continue causate da una sindrome di automatismo mentale e deliri secondari (interpretativi).

Da un punto di vista fenomenologico, tutte le tossicomanie portano al crollo finale della struttura del Dasein (la costituzione dell'essere-nel-mondo-con-altri).

In conseguenza di questi percorsi psicopatologici diversi, molti tossicomani rimangono senza la dimensione spazio-temporale "qui e ora". Ciò comporta loro l’impossibilità di rimanere in uno spazio-con-gli altri e di proiettarsi nel tempo.

Il risultato di questo scissione tempo / spazio è il vuoto. E' molto complicato il trattamento di questa situazione esistenziale, che spesso comporta l’abbandonano da parte dei pazienti al trattamento convenzionale, caratterizzata dalla perdita dalla struttura dell'essere-nel mondo, dalla noia, dal vuoto, dalla paura, dalla rabbia, dalla mancanza di senso, dalla solitudine e dall’isolamento.

Che cosa intendono, i tossicomani, quando dicono di stare fatti, sconvolti o sballati? Qual è l'equivalente psicopatologico di questa condizione di coscienza che, per loro rappresenta una sorta di stand-by, di steady state, ovvero di condizione di non-equilibrio, eppure ricercata e vissuta come basale?

Si può concettualizzare, in termini psicopatologici, l'esperienza dello sballo come stato crepuscolare della coscienza (twilight state).

Per coscienza crepuscolare si intendeva classicamente, una condizione in cui il campo di coscienza del soggetto è ristretto, ovvero è represso attorno a pochi o, addirittura, ad un solo contenuto. Non c'è, nello stato crepuscolare, una vera e propria diminuzione della vigilanza, tanto è che il soggetto è in grado di compiere movimenti orientati e finalizzati nello spazio (stato crepuscolare "orientato" o a coscienza lucida). Il campo della coscienza crepuscolare, inoltre, può nuovamente dilatarsi o allargarsi in concomitanza o in occasione di fattori improvvisi subentranti e allarmanti. Si potrebbe definire la coscienza crepuscolare o, meglio, chiaroscurale, come coscienza liminare, ovvero coscienza di soglia, coscienza di confine: tra la luce della realtà e l'ombra della psicosi.⁵⁶

⁵⁶ G. Di Petta, D. Tittarelli Psicosi e tossicomania: il ruolo della psicopatologia fenomenologica per la comprensione e la cura dei "nuovi feriti della mente" rivista online di psichiatria www.nuovarassegnastudipsichiatrici.it Vol. 14 - 6 Aprile 2017

Lo stato chiaroscurale della coscienza, prende quindi il nome di sballo caratterizzato da illusioni e allucinosi.

La letalità della cannabis e soprattutto delle nuove sostanze sintetiche, tutte ad azione dissociativa, allucinogena, attivante, produce un incremento di sindromi paranoidee, con corteo dispercettivo, spesso non rispondenti alla terapia antipsicotica e senza remissione dopo la cessazione di uso delle sostanze.⁵⁷

Questi soggetti, in termini fenomenologici, hanno una psicosi, piuttosto che essere psicotici. Questo li mette in una posizione di incremento della sofferenza, poiché la presa di posizione del soggetto di fronte alla malattia è più netta.

Il delirio chimico è caratterizzato da conferma e interpretazione, non per rivelazione, e da contenuti fantastici. Questi nuovi deliri sono come i deliri parafrenici, con una sensazione di irrealtà, mentre allo stesso tempo si mantiene la capacità di analizzare questo sentimento (Callieri 1956) . Su questi segni differenziali è possibile impostare una distinzione precisa tra deliri chimici secondari a modificazioni sensoriali causate dalle sostanze e deliri primari della classica psicosi endogena.

⁵⁷F. Schifano, F. Napoletano, S. Chiappini, A. Guirguis, J. M. Corkery, S. Bonaccorso, A. Ricciardi, N. Scherbaum and A. Vento New/emerging psychoactive substances and associated psychopathological consequences 26 giugno 2019

La “nuova” psicosi così intesa, schematicamente:

1. E' causata dall'uso di droghe sintetiche;
2. E' una sintesi di sostanze esogene chimiche e reazioni individuali endogene;
3. E' una sintesi di disturbi cognitivi e disturbi dell'umore;
4. E' una sintesi di una parte fondamentale residua dell'ego e una parte danneggiata dalle droghe.⁵⁸

⁵⁸ Gilberto Di Petta La “Psicosi Sintetica” da nuove sostanze psicoattive(NPS). Comprensione psicopatologica di un caso clinico 2015

CAPITOLO TERZO

PROGRAMMA EDUCAZIONALE PREVENTIVO

3.1 definizione della tematica affrontata

Negli ultimi vent'anni si è vista un' impennata dei consumi di cannabis (pianta dalla quale si ottengono marijuana e hashish) e i rispettivi derivati sintetici: sostanze psicotrope consumate a scopo "ricreativo" i cui effetti sono riconducibili al principio attivo del tetraidrocannabinolo (Thc) che porta alla compromissione delle strutture cerebrali con gravi implicazioni delle facoltà cognitive ed effetti sull'adattamento sociale.

Anche la quantità di THC contenuta nella cannabis ha subito un aumento nelle ultime decadi, questo può comportare l'esposizione a livelli di principio attivo più elevato nei nuovi utilizzatori, con maggior rischio di reazioni gravi per la salute.

L'uso adolescenziale di cannabis, già dai 14 anni di età , è spesso connesso ad un desiderio di esplorazione, avventura, gioco che avviene in gruppo, tipico di questo periodo evolutivo della vita.

Tuttavia un uso continuativo della sostanza e soprattutto di nuove, come spesso accade con quelle sintetiche, a buon mercato e di facile reperimento sia online che nei nuovi shops sottobanco, conduce il giovane alla dipendenza e pian piano nel tempo anche all'approccio con altre droghe più potenti e dannose.

Se l'assunzione di marijuana inizia durante l'adolescenza, la droga può ridurre le capacità di elaborazione e di apprendimento, la memoria ed interferisce con le modalità con cui il cervello costruisce le connessioni tra aree necessarie per queste funzioni. Le alterazioni provocate dalla marijuana su queste capacità possono durare a lungo o anche essere permanenti.

Come trattato precedentemente la cannabis ha effetti a breve termine e a lungo termine.

Gli effetti acuti più comuni sono: deficit dell'attenzione, della concentrazione e della memoria a breve termine, disorientamento spazio temporale, ansia generalizzata e somatizzata, disforia, disturbi dell'equilibrio con deficit della coordinazione motoria, alterazioni dei tempi di reazione agli stimoli, tosse debole o frequente.

Gli effetti psicologici includono: aumento della sensibilità sensoriale, particolari e intense percezioni tattili e visive (allucinazioni), loquacità, rilassamento psicofisico, senso di benessere, stato subeuforico dell'umore, divinizzazione sociale, astenia, abulia, instabilità dell'umore, trascuratezza, mancanza di motivazione ed interesse.

Nei casi più gravi dove l'assunzione è stata massiva, duratura e con un esordio in giovanissima età, il soggetto convive infatti con un aumentato rischio di

rimanere vittima di episodi psicotici duraturi e alle volte permanenti nel tempo; ovvero: deliri, allucinazioni, schizofrenia.⁵⁹

Nasce proprio da un aumento esponenziale di ricoveri di soggetti con intossicazione acuta e psicosi nelle spdc (servizi psichiatrici di diagnosi e cura), il bisogno da parte delle strutture sanitarie di diffondere piani di educazione preventiva, per sensibilizzare e far conoscere gli effetti e la relativa pericolosità di alcune tipologie di sostanze.

Il pensiero che sta sullo sfondo intende il lavoro di prevenzione nell'area dipendenze, come finalizzato non tanto ad evitare il disagio, quanto piuttosto a promuovere il benessere, all'interno di un orientamento che considera la salute non più solo come assenza di malattia, ma come uno stato di benessere fisico, mentale e sociale.

Il sapere vuol dire prevenire, far conoscere questa realtà sulla droga, per rendere consapevoli gli adolescenti, circa il rischio e azione della cannabis e dei suoi derivati, su un cervello ancora in via di sviluppo, soprattutto quando assunti in modo continuato.

⁵⁹ Aronowitz B, Liebowitz MR, Hollander E et al. Neuropsychiatric and neuropsychological findings in conduct disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences* (2017), 6, 245-249

3.2 obiettivi del programma

Gli obiettivi principali degli interventi sono quelli di offrire ai destinatari opportunità per acquisire *informazioni corrette*, per attivare *confronti* su tematiche di interesse comune, per *potenziare le proprie capacità critiche* sui temi correlati al consumo di sostanze.

Non sempre per il ragazzo è semplice scindere tra il giusto e lo sbagliato, a maggior ragione quando si è circondati da un web in cui si può facilmente incorrere in annunci di vendita e pubblicità allettanti che spesso mettono in mostra con troppa leggerezza prodotti dannosi.

È proprio per questo motivo che bisogna mettere in guardia e mostrare cosa il mercato facilmente offre.

Infatti spesso Internet rappresenta un canale utilizzato per il traffico e la commercializzazione di droga in rete. Questa tendenza sembra essere in crescita: l' United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), registra annualmente aumenti sempre più ingravescenti di acquisti in rete .

Quando si parla di sostanze promozionate e vendute via Internet è necessario prendere in considerazione soprattutto due aree della rete: gli online drugstores e l'ambiente dei social network.⁶⁰

⁶⁰ JP, Mora ME, Neumark Y, Ormel JH, Pinto-Meza A, Posada-Villa J, Stein DJ, Takeshima T, Wells JE. Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys. PLoS Med. 2008 1;5(7):e141

Come evidenziato anche dal rapporto dell'Osservatorio Europeo sulle Droghe e sulle Tossicodipendenze, è crescente anche il numero di negozi online che vende sia sostanze psicoattive sia sostanze controllate (LSD, ecstasy, cannabis, ecc).

Infine forum, blog, chatroom, social network rappresentano spazi di espressione individuale frequentati da utenti, tra cui spesso si contano anche consumatori di droghe. In questi ambienti virtuali vengono scambiate numerose informazioni circa il modo migliore per consumare i prodotti, dove è possibile acquistare "merce di qualità", consultare i prezzi praticati nella rete, segnalare i nuovi prodotti disponibili su web, ecc.

Ovviamente non basta mettere il ragazzo di fronte alla realtà del mondo che ci circonda, è chiaro che per evitare che la conversazione sfoci in una discussione sterile, in cui l'operatore (infermiere, docente, genitore, assistente sociale) vuole far prevalere il proprio punto di vista, impedendo così di pervenire a una decisione, è opportuno tendere a un equilibrio tra ricerca e propugnatione.

La ricerca è la capacità di ascoltare le opinioni altrui, di accoglierle criticamente, in modo da riuscire ad "elaborare, insieme, nuove soluzioni"; essa presuppone la capacità di esprimere i propri "processi mentali" (modo di ragionare, comprensione delle motivazioni, aspettative), di aiutare gli altri a far altrettanto, e l'abitudine a confrontare (richiesta di ulteriori informazioni e spiegazioni,

controllo della comprensione, presentazione di nuovi punti di vista, proposte e mediazioni) le proprie idee e convinzioni con quelle di questi ultimi.⁶¹

La propugnazione consiste nello spiegare adeguatamente il proprio punto di vista o meglio nel rendere chiaro e visibile anche agli altri il proprio pensiero (presentazione degli argomenti a sostegno delle proprie tesi, spiegazioni aggiuntive, conseguenze delle proposte, esemplificazioni, attenzione alle reazioni altrui) e nel consentire che le proprie asserzioni, proposte, iniziative e conclusioni siano testate ossia vagliate criticamente dagli altri, offrendo a questi la possibilità di capire realmente le nostre posizioni.

Inoltre quando si parla di capacità critiche, si parla di propensione al discernimento, a una certa apertura mentale. Si tratta dell'attitudine a considerare le informazioni che si ricevono in modo critico e obiettivo, riuscendo a distinguere i propri interessi e desideri dalla realtà concreta delle cose.

È difficile pensare che l'esperienza, che negli individui diventa memoria delle cose negative e di quelle positive, (aiutandoli nel tempo a evitare nuove situazioni spiacevoli e a riconoscere quelle che li fanno star bene), possa talvolta risultare un limite. Per fare un esempio, fumare una canna perché alcuni nel mio gruppo di amici lo fanno, significa prendere per buono un comportamento altrui,

⁶¹ Laura d'Arrigo, Alexis Goosdeelm, European drug report, 2018

che per quanto in quel momento possa essere un gesto apparentemente innocuo e temporaneo, comunque non è un assioma.

Per quanto sia lecito accettare e ascoltare un giudizio esterno al proprio, la capacità critica viene completamente meno quando si dà per buona la veridicità di quel giudizio, assolutizzandolo e magari esacerbandolo senza avere approfondito l'argomento.

Questo non vuol dire che, per farsi delle idee bisogna fare esperienza, ma che è limitante sancire l'esattezza di un pensiero se preso in prestito da qualche parte in modo acritico e assunto in toto con noncuranza.

3.3 luoghi di diffusione del progetto e destinatari

Scuola, luogo di sviluppo di conoscenze, competenze e abilità, riveste un ruolo importantissimo per la fusione di un' alleanza con la sanità a sua volta luogo di conoscenza dei problemi di salute e dei determinanti, al fine di promuovere il benessere e la salute stessa dei cittadini, partendo proprio dai più giovani.

Dopo un'attenta analisi delle fasce d'età a cui indirizzare il progetto di prevenzione ed educazione, si è scelta la scuola secondaria di primo grado nella fattispecie l' ultimo anno e la scuola secondaria di secondo grado comprendente tutte le classi dal primo al quinto anno con fasce d' età che vanno dai 14 ai 19 anni.

Al centro dell' attenzione vi sono proprio gli adolescenti, pieni di idee ma allo stesso tempo fragili, intimoriti dal giudizio, con la paura di esprimersi e con un immotivata ansia da prestazione per ciò che sono o che fanno.

Le pressioni sociali sono molteplici, devono confrontarsi con un bisogno di autoaffermazione che passa dai social, all' accettazione nel gruppo. Non sempre questi passaggi avvengono linearmente, infatti come noto dagli studi, proprio in questi momenti il ragazzo inizia a scoprire il mondo della cannabis e di altre sostanze psicoattive, ignari della pericolosità degli effetti e spesso convinti che la sostanza possa aiutare nel sentirsi più forti, adulti ed accettati.

In adolescenza sono probabili comportamenti impulsivi e vari cambiamenti nel modo di essere e presentarsi agli altri. Ciò è dovuto alla dinamicità di questa fase di vita. La maturazione delle aree cerebrali, infatti, avviene con tempistiche differenziate e non omogenee. In particolare, la maturazione delle aree prefrontali, deputate al controllo degli impulsi e all'inibizione dei comportamenti, avviene più tardi rispetto alle altre, ecco spiegata l'importanza nell'informare il giovane al fine di frenare decisioni prese di getto con disinformazione .

3.4 strategie, struttura e contenuti del programma educativo

Solitamente il leader nel momento della comunicazione può scegliere nell'affrontare l'argomento tre alternative metodologiche :

- decide di non intrattenere rapporti e di agire autonomamente (in questo caso, non cerca punti d'incontro con alcuno)
- cerca di imporre agli altri la propria visione della vita e pretende che questi uniformino il loro modo di pensare e di agire al suo (*manipolando* e strumentalizzando gli altri)
- contatta le altre persone, discute, propone, ascolta, rivede le proprie idee e convinzioni e cerca di trovare una soluzione soddisfacente per tutti (considera il dialogo ed il confronto la strada maestra per le relazioni positive).

Le prime due possibilità sono il risultato di una modalità non corretta di intendere la trasmissione delle evidenze scientifiche, quindi della promozione della salute alla popolazione giovanile.

Il dialogo, a differenza delle due metodiche sopra esposte, capovolge la loro logica e nel rispetto della dignità e della diversità umana, consente di affrontare i problemi relazionali con equilibrio e con soddisfazione per le parti in causa; esso, infatti, poggia su una comunicazione funzionale, consente di rivedere le proprie opinioni e convinzioni superando le forme di rigidità mentale e

comportamentale, facilita ed arricchisce l'apprendimento, individua nuovi orizzonti per affrontare i problemi della vita e costituisce un modo diverso e più produttivo di porsi in relazione con gli altri.

Il dialogo può essere definito una *comunicazione privilegiata* nella quale i protagonisti, che interagiscono, prestano la massima attenzione tanto alla *chiarezza del contenuto* quanto alla correttezza della relazione.

D'Amato (1996) ha definito il dialogo "l'arte del pensare insieme", con la quale gli interlocutori raggiungono una comprensione profonda e ricercano un significato comune alle rispettive opinioni mediante la creazione di un modello mentale condiviso, l'ascolto attivo ed il riesame delle proprie assunzioni.

Una prima condizione per dialogare riguarda l'*utilizzo del medesimo linguaggio* o l'attribuzione alle parole dello stesso significato denotativo (significato primo e convenzionale) e connotativo (significato aggiuntivo e simbolico).

Spesso accade però che il verbalismo (o utilizzo di termini di cui non si conosce pienamente il significato) o la superficialità o la fretta fanno sì che non vi sia un preliminare chiarimento terminologico con la conseguenza che si discute inevitabilmente e a lungo su concetti diversi.⁶²

Le difficoltà, in tal senso, vengono accentuate ancor più quando i termini provengono da linguaggi scientifici o tecnici differenti, nei quali le denotazioni

⁶² L' ARTE DEL DIALOGO E DEL CONFRONTO Atti del convegno "Collaborare Dialogando" Assisi 11-15 novembre 1996

vengono così modificate dalla cultura professionale da essere conosciute solo nell'ambito di un contesto sociale ristretto.

È bene quindi per il professionista mettersi sempre nei panni del destinatario, fornendogli gli strumenti necessari per la comprensione di un linguaggio intriso di tecnicismi o parole lontane dalle espressioni comuni.⁶³

Una seconda condizione riguarda l'*invito* ossia il fatto che le persone non possono essere obbligate a partecipare al processo del dialogo, pena il fallimento dello stesso. In questo senso, la proposta di partecipazione, almeno a livello sperimentale, può convincere l'interlocutore dei vantaggi possibili e dei miglioramenti eventuali che riceverebbero le relazioni; risulta così preliminarmente la volontà personale di partecipare al confronto.

Molte sono le barriere che possono ostacolare il dialogo; in generale si possono ricordare: le differenze di personalità, il giudizio duro e negativo nei confronti degli altri, la giustificazione delle proprie azioni, le diverse aspettative ed i problemi legati all'attività professionale.

Alla base di quanto esposto il programma di educazione potrà essere strutturato in 3 incontri da 2 ore ciascuno da inserire all'interno di un progetto scuola-sanità

⁶³ Medina KL, Tapert SF, Effetti cronici dell'uso di marijuana sul cervello e sulle capacità cognitive dell'adolescente. In Cannabis e danni alla salute – Aspetti tossicologici, medici, sociali e linee di indirizzo per la prevenzione e il trattamento, Serpelloni G, Diana M, Gomma M, Rimondo C (a cura di) (2011) Cierre Grafica (Verona)

Gli incontri saranno supportati da questionari iniziali e domande sulla tematica al fine di valutare la conoscenza e l'informazione di base che i ragazzi già hanno sull'argomento.

SEZIONE A

<i>Credi che consumare marijuana o hashish...</i>	Niente	Poco	Più o meno	Abbastanza	Molto
	1	2	3	4	5
1. ...ti aiuti a rilassarti?	<input type="checkbox"/>				
2. ...ti faccia sentire bene?	<input type="checkbox"/>				
3. ...ti permetta di avere più creatività e immaginazione?	<input type="checkbox"/>				
4. ...ti faccia divertire (sballare)?	<input type="checkbox"/>				

<i>Adesso, per favore, indica fino a che punto sono importanti per te ciascuno dei seguenti aspetti:</i>	Per niente importante	Poco importante	Più o meno importante	Abbastanza importante	Molto importante
	1	2	3	4	5
5. Rilassarti	<input type="checkbox"/>				
6. Sentirti bene	<input type="checkbox"/>				
7. Avere più creatività e immaginazione	<input type="checkbox"/>				
8. Divertirti consumando marijuana o hashish (sballarti)	<input type="checkbox"/>				

SEZIONE B

	Molto disaccordo	Disaccordo	Indeciso	D'accordo	Molto d'accordo
	1	2	3	4	5
<i>Per favore, adesso pensa alle persone a te più vicine. Fino a che punto si mostrerebbero d'accordo se consumassi marijuana o hashish?</i>					
1. I miei amici intimi	<input type="checkbox"/>				
2. I miei compagni	<input type="checkbox"/>				
3. Il mio/a ragazzo/a o la persona che mi piace	<input type="checkbox"/>				

	Per niente importante	Poco importante	Più o meno importante	Abbastanza importante	Molto importante
	1	2	3	4	5
<i>E come valuti l'opinione di queste persone rispetto a marijuana o hashish? La considero...</i>					
4. L'opinione dei miei amici intimi	<input type="checkbox"/>				
5. L'opinione dei miei compagni	<input type="checkbox"/>				
6. L'opinione del mio/a ragazzo/a o la persona che mi piace	<input type="checkbox"/>				

SEZIONE D

1. Hai intenzione di consumare marijuana o hashish?

Definitivamente No 1 2 3 4 5 Definitivamente Sì

2. Hai intenzione di consumare marijuana o hashish prossimamente?

Definitivamente No 1 2 3 4 5 Definitivamente Sì

3. Se ne avessi la possibilità, vorresti consumare marijuana o hashish?

Definitivamente No 1 2 3 4 5 Definitivamente Sì

64

⁶⁴ Team Cesie, CAPPYC programma di educazione preventiva, 2015

Si procederà poi con informazioni chiave da cui sfatare falsi miti:

- **cos'è la cannabis**

La cannabis (canapa) non è una droga, è una pianta. Esistono diverse varietà di questa pianta. Alcune di queste contengono principi attivi che possono alterare lo stato mentale, altre meno. La cannabis è conosciuta da molti soprattutto come droga, per le proprietà psicoattive ed anche per i numerosi dibattiti che riguardano la legalizzazione del suo uso.

Cannabis (Canapa) è il nome della pianta, anche se molte persone tendono ad usare la parola come sinonimo di marijuana o hashish. Il THC (delta-9-tetraidrocannabinolo), uno dei principali principi attivi che provocano effetti a livello cerebrale è più concentrato nella resina che riveste le infiorescenze femminili. L'hashish, che è prodotto, in modi diversi dalla resina, ha normalmente maggiore potenza psicoattiva della marijuana. La marijuana si ottiene, invece, dalle infiorescenze essiccate delle piante femminili di Canapa. Poiché esistono diverse varietà di Cannabis, adatte a produrre marijuana ed hashish, ed il principio attivo presente dipende, tra l'altro, sia dalla varietà che dal modo di coltivarla non è, quindi, sempre vero che all'hashish in commercio corrisponda un principio attivo alto e

che la marijuana abbia sempre un effetto più “leggero”. È la quantità di principio attivo, quindi, che definisce la “potenza” del prodotto. ⁶⁵

- **differenza tra la cannabis che si fumava negli anni '70 e quella di oggi:**

La cannabis dell'epoca, era estremamente meno potente rispetto a quella attuale, per diversi motivi.

Innanzitutto, a meno che non fosse autoprodotta, la cannabis di una volta arrivava al consumatore molto meno fresca rispetto ad oggi. Il viaggio poteva durare mesi e durante questo periodo le variazioni di temperatura potevano danneggiare fortemente le inflorescenze, facendo decadere il loro contenuto di THC. La cannabis che si fumava negli anni '70 aveva un quantitativo di THC che raramente superava l'1%.

Sostanzialmente ci troviamo di fronte ad un prodotto che poco si discosta da quella che oggi definiamo “cannabis light”. Certamente con un quantitativo maggiore di THC rispetto allo 0,2% di oggi, ma i cui effetti non erano per nulla comparabili alla cannabis moderna, che mediamente contiene l'8% di THC, con varietà che possono superare anche il 20% di principio attivo. ⁶⁶

Possiamo quindi parlare ancora di cannabis come una droga leggera?

⁶⁵ Riccardo C. Gatti, Dipartimento Dipendenze dell'Asl di Milano, Dipendenze e giovani. Rivista Vita (7-9), 2015

⁶⁶C. Heather Ashton, Pharmacology and effects of cannabis: A brief review, British Journal of Psychiatry, Volume 178, Issue 2 (2018)

Non proprio.

- **cannabis sintetica : cos' è e perché è così tanto pericolosa**

La marijuana sintetica, più comunemente nota come Spice, K2 o Black mamba è una miscela di erbe e spezie che vengono spruzzate con una sostanza chimica creata con aspetti simili al THC, la componente che altera la mente trovata nella marijuana.

Le droghe sintetiche come la Spice e la K2 vengono spesso falsamente pubblicizzate come sballi “sicuri”, “naturali” e “legali”. La verità è che non sono legali e non sono assolutamente naturali o sicuri.

Le analisi chimiche hanno dimostrato che, in tutti i casi, i componenti attivi di queste droghe sono sostanze chimiche sintetiche con effetti gravemente tossici. Oltretutto, dato che la composizione chimica dei prodotti venduti come Spice o K2 è ignota, chi ne fa uso non ha idea di quali sostanze chimiche stia introducendo nel proprio corpo o quali saranno gli effetti. Inoltre dato che le erbe e le spezie possono essere spruzzate in modo non uniforme, l'efficacia può variare enormemente.

La marijuana sintetica ha l'aspetto di foglie secche e spesso viene venduta in sacchetti di plastica argentea come incenso d'erbe o “herbal mixture”.

Viene anche pubblicizzata in forma liquida da usare nei vaporizzatori.

La si fuma spesso sotto forma di spinelli, con le pipe o le sigarette elettroniche, mentre alcuni ci fanno il tè o la usano nelle ricette di dolci al cioccolato. Viene anche assunta in forma vaporizzata attraverso il naso o in forma liquida.

L'intensità e la durata dell'effetto dei cannabinoidi sintetici, però, sono diverse e non controllabili. Alcuni mantengono la struttura molecolare del THC prima della trasformazione in laboratorio, altri no. Esistono diverse centinaia di cannabinoidi sintetici, e tutti stimolano il recettore cellulare CB1, o recettore dei cannabinoidi. Questa specie di "serratura" sulle cellule del sistema nervoso centrale serve a captare le quantità minime di endocannabinoidi, cioè analgesici naturali, prodotte dal corpo umano. In questo recettore si inserisce però anche il THC, la sostanza psicotropa contenuta nei fiori di *Cannabis sativa*, che in questo modo permette un maggior rilascio di dopamina, il neuromessaggero del piacere. L'intensità e la durata dell'effetto dei cannabinoidi sintetici, però, sono diverse e non controllabili. Alcuni mantengono la struttura molecolare del THC prima della trasformazione in laboratorio, altri no. Altri intervengono anche su recettori aggiuntivi e hanno pertanto differenti effetti, non prevedibili. Rispetto alla marijuana naturale, inoltre, nelle droghe Spice manca il cannabidiolo, un altro costituente dell'erba che attenua gli effetti

psicoattivi del THC, bloccando il rilascio di dopamina: una sorta di freno, assente in queste miscele da laboratorio, che possono nei casi più gravi generare assenza e fissità dello sguardo, movimenti ripetuti e meccanici con le vittime simili a "zombie".⁶⁷

- **effetti dell' assunzione sull'adolescente**

Il THC va ad agire su recettori specifici che si trovano in aree del cervello dell' adolescente non ancora ben sviluppate che hanno a che fare con funzioni complesse: come la *formazione di un giudizio* (esprimere opinioni rappresenta il corso normale delle cose nella comunicazione fra la gente. Tali opinioni sono solitamente il risultato di un processo più o meno inconscio di formazione del giudizio e si esprimono spontaneamente.), la *percezione di piaceri* (è un sentimento o una esperienza, più o meno durevole, che corrisponde alla percezione di una condizione positiva di benessere psicologico, proveniente dall'organismo) la *capacità di apprendere o di memorizzare* (Apprendere significa innanzitutto "venire a conoscenza di qualcosa": riguarda l'acquisizione di una o più cognizioni, è un processo di immagazzinamento di nozioni necessarie ad un individuo per conseguire o migliorare l'adattamento all'ambiente. Se questa capacità viene meno, l'individuo potrebbe

⁶⁷ Koby Cohen and Aviv M. Weinstein, Synthetic and Non-synthetic Cannabinoid Drugs and Their Adverse Effects-A Review From Public Health Prospective 6:162 (2018)

soprattutto in giovane età non riuscire a completare il percorso formativo, ciò significa che anche le sue aspettative future potrebbero vedersi dimezzate) e il movimento (Diminuzione dell'abilità e della prontezza dei riflessi che possono ad esempio interferire con attività come la guida, nonché una ridotta stabilità della postura e ridotta fermezza della mano nell'eseguire compiti e movimenti che richiedono particolare attenzione; sedazione;).

Il risultato complessivo, per molti piacevole, è in realtà dettato da un disequilibrio del funzionamento generale del cervello. Un aspetto che risulta ancora più pericoloso tra gli adolescenti, dal momento che la struttura risulta ancora in formazione e può accumulare danni permanenti.⁶⁸

- **uso massivo negli anni, conseguenze:**

La psicosi da cannabis è un disturbo che può derivare dall'uso prolungato di cannabis, ma anche dal semplice consumo per breve tempo di quella sintetica. Gli effetti della cannabis, infatti, se usata senza moderazione e con dosaggi elevati possono essere pericolosi per la salute psicologica.

⁶⁸ Scott E. Hadland, MD, MPH and Sion K. Harris, PhD, Youth Marijuana Use: State of the Science for them Practicing Clinician Hadland, Scott E, and Sion K Harris. vol. 26,4 (2014): 420-7.

I sintomi della psicosi da cannabis sono facilmente riconoscibili e possono consistere in: allucinazioni, ideazione paranoica (fa credere al soggetto di essere perseguitato), depersonalizzazione (la persona non è più in grado di riconoscere se stesso e le persone), disorientamento, riduzione della memoria, fragilità emotiva, disorganizzazione del pensiero, riduzione dell'attenzione, disturbi formali del pensiero.

Non sono rari anche comportamenti bizzarri, apatia e disagio nelle interazioni sociali.⁶⁹

In ogni incontro sarà lasciato un box chiuso per i ragazzi in cui introdurre domande/dubbi che saranno poi argomentati insieme.

Per ultimo si potranno concludere gli incontri con delle testimonianze in vivo e scritti di individui che hanno fatto uso di sostanze o che ne stanno ancora facendo uso.

“Viviamo strani giorni”: il caso G.

Tentato suicidio e ricovero del paziente in SPDC (Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura)

G., 29 anni, viene ricoverato in SPDC il 29-03-2014 con diagnosi di “Agitazione psicomotoria e tentato suicidio”, in quanto, angosciato, minacciava di gettarsi

⁶⁹ Murat Seyit, Mert Ozen, Alten Oskay, Emine Kadioglu, Effectiveness of the synthetic cannabinoids seminar Turkish Journal of Emergency Medicine Volume 16, Issue 2, June 2016, Pages 57-59

dal terrazzo di casa. Proviene da una famiglia ad elevato *standard* socio-economico e culturale, è estremamente confidente con lo spazio virtuale e informatico del *web*. Un anno prima del ricovero, G. si era già lanciato dall'altezza di dieci metri, riportando varie fratture. Non aveva avuto, dopo quel primo episodio di tentato suicidio, un seguimiento psichiatrico. All'ingresso attuale in reparto G., che si definisce un grosso esperto di *poker playing on line*, appare angosciato ed agitato. L'esame tossicologico mostra positività unicamente per THC. Inizia la terapia. Dopo qualche giorno G. si mostra più calmo, verbalizza idee deliranti a contenuto magico, mistico, di grandezza, persecutorio, con aspetti bizzarri. È presente sonorizzazione del pensiero. Racconta di vivere in un incubo da diversi anni, incubo cominciato nel 2006 a Milano, dove viveva da solo per studiare all'università. Si è trovato a contrastare da solo, come un supereroe, forze malefiche organizzate in Sistema, che controllano il mondo.

Gli sono stati impiantati dei *chip* nel corpo. Piange perché ha perduto una vita normale e perché non si è sentito mai amato. Ammette di aver fatto uso, in modo continuativo e massivo, fin dall'adolescenza, di diverse sostanze stupefacenti (cannabinoidi, *Spice*, cocaina, salvia divinorum, ketamina, efedrina).

Il 07-04-2014, alle 22,00 circa, G. tenta il suicidio in reparto con un sacchetto di plastica. Rianimato, viene trasferito in terapia intensiva.

Il 14-04-2014 G. rientra in reparto. Riferisce di forze esterne che lo hanno indotto al gesto autolesivo.

Si sente un angelo vicino a Dio, che lotta contro Satana. Non interagisce con gli altri individui durante il ricovero. A seguito di una radiografia temeva che i suoi *chip* fossero stati scoperti, e di conseguenza egli sarebbe stato trasformato in un gatto, pertanto aveva deciso di morire, poiché morendo si sarebbe trasformato in un demone. I demoni non sono diavoli. La sua casa, invece, è disseminata di segni satanici. La setta degli Illuminati possiede il mondo e lo controlla in modo gerarchico, ed egli è l'alieno, l'illeggibile (cita i film *Matrix* e *Scrabs*). Con l'incremento della terapia antipsicotica si assiste ad uno sgretolamento delle esperienze di influenzamento e ad un miglioramento dell'intero quadro sintomatologico. I *chip* permangono incarnati ma non veicolano comandi esterni, hanno solo una funzione di localizzazione.

L'incredibile Mondo di G.

Dopo un disastro automobilistico del 1980, in cui è scomparsa tutta la famiglia della madre (cinque persone), i familiari di G. sono stati sostituiti, perché le anime nuove sostituiscono le anime traumatizzate, in un sistema di trasmigrazione continua. G. è sempre stato un essere speciale. I primi rapimenti li ha subiti durante l'adolescenza, se ne accorgeva perché al risveglio trovava

il letto bagnato di sangue a causa dei *chip* che gli avevano impiantato, a volte si svegliava senza vestiti e in posizioni differenti. Gli hanno spaccato il cranio e messo i *chip* anche nel cervello. Nel 2013, quando si è verificato quello che G. definisce “l’incidente”, G. è stato lanciato dal tetto di casa dei suoi genitori spinto da forze estranee. Nei giorni precedenti all’incidente era stato avvicinato da sconosciuti, era controllato e le macchine lo seguivano.

Prima di lasciarsi andare, scrisse un messaggio al padre: “Ci vediamo in un’altra vita, quando entrambi saremo due gattini”. Se il suicidio fosse riuscito avrebbe salvato le sue qualità speciali che sarebbero andate con lui nell’aldilà. Prima di cadere G. vede cinque rose rosse, le cinque vite dei parenti della madre che sono andate via. La rosa rossa è la morte di qualcuno. Dietro la morte di quelle persone c’è l’*Organizzazione degli Illuminati*. Lui è stato salvato da un intervento divino. Dal 2006 al 2009 l’utilizzo di cannabis, cocaina e sostanze sintetiche è stato continuo e massivo. La sindrome di Morgellons se l’ha autodiagnostica nel 2006 e lo affligge per tre anni, fino a quando egli non accede al senso compiuto di tutti gli accadimenti.⁷⁰

⁷⁰ Gilberto Di Petta La “Psicosi Sintetica” da nuove sostanze psicoattive(NPS). Comprensione psicopatologica di un caso clinico 2015

Il messaggio che deve passare agli studenti è quello di una potenzialità nociva sempre più incontrollata della cannabis.

- Si esortano i ragazzi a tenersi lontani da queste sostanze, soprattutto tra i 14 e 20 anni dove i danni sulle funzioni cerebrali sono irreversibili.
- Per chi ne fa già uso ed è restio a smettere, li si indirizza su cannabis naturale cercando di evitare categoricamente la nuova sintetica; molto più gradito è l'uso di quella light che ricordiamo essere legale.

CONCLUSIONI

Lo stimolo ad indagare gli effetti della cannabis sul nostro organismo, ha guidato l'intero studio, portando all'evidente conclusione che le nuove sostanze oggi in commercio (naturali e soprattutto sintetiche), creano modificazioni nella materia cerebrale.

Questi mutamenti nel sistema nervoso interessano maggiormente i giovani in cui le aree del cervello sono ancora in fase di maturazione; minore risulta l'età d'inizio nell'assunzione, maggiori sono gli effetti devastanti delle sostanze .

Nel dettaglio, una forte esposizione al THC, in particolar modo durante una fase così critica come l'adolescenza, potrebbe determinare un'alterazione del sistema endocannabinoide prodotto dal nostro organismo. Essendo coinvolto in un elevato numero di processi fisiologici, porterebbe, se eccessivamente stimolato dalle sostanze, ad una non corretta maturazione delle reti corticali.

Di conseguenza, il consumo cronico di cannabis durante gli anni dell'adolescenza provoca anomalie strutturali della materia grigia e della bianca che sono correlate a deficit cognitivi come una scarsa attenzione nell'apprendimento, e nella velocità di processamento delle informazioni, problemi di memorizzazione, una ridotta velocità psicomotoria e di elaborazione cognitiva delle informazioni, aumento della fatica durante l'esecuzione di

compiti cognitivi, della ripetizione sequenziale ed una compromissione negli indicatori oggettivi della qualità del sonno, fino a manifestare psicosi.

Analizzando l'insorgenza di queste ultime in giovani con storie di poliabuso di cannabis (naturale e sintetica), con inizio precoce e prolungata dipendenza negli anni, ci siamo trovati di fronte ad una "nuova" patologia. Il poliabuso di sostanze naturali, mixate spesso con altre di nuova generazione psicoattive, conduce ad un quadro che definiremo "psicosi sintetica": un variegato stato di parafrenia con allucinazioni continue causate da una sindrome di automatismo mentale e deliri secondari (interpretativi).

In conseguenza di questi percorsi psicopatologici diversi, molti tossicomani rimangono senza la dimensione spazio-temporale "qui e ora".

Il risultato di questa scissione tempo / spazio è il vuoto. E' molto complicato il trattamento di questa situazione esistenziale, che spesso comporta l'abbandono da parte degli individui al trattamento convenzionale, caratterizzata dalla perdita della struttura dell'essere-nel mondo, dalla noia, dal vuoto, dalla paura, dalla rabbia, dalla mancanza di senso, dalla solitudine e dall'isolamento.

Nasce proprio dal bisogno di arrestare l'evoluzione della dipendenza in questi stati di oblio distaccato dalla realtà, la necessità da parte del professionista sanitario di rivolgersi ai giovani attraverso un programma educativo per

sensibilizzare e far conoscere gli effetti e la relativa pericolosità di alcune tipologie di sostanze.

Il pensiero che sta sullo sfondo intende il lavoro di prevenzione nell'area dipendenze, come finalizzato non tanto ad evitare il disagio, quanto piuttosto a promuovere il benessere, all'interno di un orientamento che considera la salute non più solo come assenza di malattia, ma come uno stato di benessere fisico, mentale e sociale.

Si è scelto di rivolgerci direttamente ai giovani, nelle scuole, andando ad indirizzare dei possibili incontri formativi proprio alle età maggiormente interessate, che ricordiamo essere la fascia dai 14 ai 19 anni.

Il fil rouge dev'essere l'informazione chiara e semplice: la cannabis sintetica crea danni permanenti ed è molto più potente rispetto a quella naturale, che ricordiamo oggi essere frutto di svariate modificazioni in laboratorio al fine di mettere in commercio un prodotto con un alto contenuto di THC dannoso per la salute mentale.

In conclusione, grazie a questo progetto, l'infermiere si farà garante della prevenzione oggi, al fine di abbassare un domani la percentuale di giovani che sempre più arrivano nei dipartimenti di emergenza con crisi comportamentali severe e che sovente danno luogo a prese in carico nei dipartimenti di salute mentale, dove l'unica assistenza possibile rimane il controllo sintomatologico.

FONTI BIBLIOGRAFICHE

- ¹ Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. *Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis*. BMJ. vol. 344 pp. e536. 2012
- ² Brenneisen R. *Chemistry and analysis of phytocannabinoids and other cannabis constituents*. In “Marijuana and the Cannabinoids”. 2007
- ³ Burgdorf JR, Kilmer B, Pacula RL. *Heterogeneity in the composition of marijuana seized in California*. Drug Alcohol Depend. 2011 Aust 1;117(1):59-61.
- ⁴ Nahoko Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, Goda Y. *Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products*. Forensic Science International.
- ⁵ Fattore L, Fratta W. *Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs*. Front Behav Neurosci. 2011; 5:60
- ⁶ International Narcotics Control Board (INCB), Annual report, 2015
- ⁷ European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), EU Drug Report, 2016
- ⁸ Dipartimento Politiche Antidroga (DPA), Presidenza del Consiglio dei Ministri, Relazione Annuale al Parlamento sullo stato delle dipendenze in Italia, 2015
- ⁹ Vincenti M, Valutazione/Review Id: 13 71, Università di Verona, 2017
- ¹⁰ Direzione Centrale per i Servizi Antidroga (DCSA), Ministero dell’Interno, Relazione annuale, 2015
- ¹¹ Zuccato E, Castiglioni S, Senta I, Borsotti A, Genetti B, Andreotti A, Pieretti G, Serpelloni G. *Population surveys compared with wastewater analysis for monitoring illicit drug consumption in Italy in 2010-2014*. Drug Alcohol Depend. 2016

- ¹² Dipartimento Politiche Antidroga (DPA), Presidenza del Consiglio dei Ministri, Relazione Annuale al Parlamento sullo stato delle dipendenze in Italia, 2016
- ¹³ La Rivista delle Politiche Sociali / Italian Journal of Social Policy, 4/2018
- ¹⁴ Presidenza del Consiglio dei ministri - Dipartimento per le politiche antidroga, 2018, Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia (anno 2018, dati 2017)
- ¹⁵ Nava F. , Come intercettare precocemente la nuova utenza, in Nono Libro Bianco sulle droghe 2018
- ¹⁶ Chambers RA, Potenza MN. *Neurodevelopment, impulsivity, and adolescent gambling. J Gambl Stud.* 19(1):53-84. 2003
- ¹⁷ Spear LP *The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. Neurosci Biobehav Rev.* 24:417-63. 2000.
- ¹⁸ Jacobus J, Goldenberg D, Wierenga CE, Tolentino NJ, Liu TT, Tapert SF. *Altered cerebral blood flow and neurocognitive correlates in adolescent cannabis users. Psychopharmacology (Berl).* 222(4):675-84. (2012).
- ¹⁹ Remus-Fitzwater TL, Varlinskaya EI, Spear LP *Motivational systems in adolescence: possible implications for age differences in substance abuse and other risk-taking behaviors. Brain Cogn.* 72(1):114-23 (2010).
- ²⁰ Hayatbakhsh MR, McGee TR, Bor W, Najman JM, Jamrozik K, Mamun AA *Child and adolescent externalizing behavior and cannabis use disorders in early adulthood: an Australian prospective birth cohort study. Addict Behav.* 33(3):422-38. (2008).
- ²¹ Higuera-Matas A, Boteau F, Del Olmo N, Miguéns M, Olías O, Montoya GL, García-Lecumberri C, Ambrosio E. *Periadolescent exposure to cannabinoids alters the striatal and hippocampal dopaminergic system in the adult rat brain. Eur Neuropsychopharmacol.* 20(12):895-906. (2010).
- ²² Serpelloni G, Alessandrini F, Zoccatelli G, Rimondo C, *Droghe e prevenzione.* (2016)

- ²³ Taylor AG, Goehler LE, Galper DI, Innes KE, Bourguignon C. *Top-down and bottom-up mechanisms in mind-body medicine: development of an integrative framework for psychophysiological research*. *Explore (NY)*. 2010 Jan; 6(1):29-41
- ²⁴ Bava S, Tapert SF, *Adolescent Brain Development and the Risk for Alcohol and Other Drug Problems*, *Neuropsychology Review*, December 2010, Volume 20, Issue 4, pp 398–413
- ²⁵ Toga AW, Thompson PM, Mori S, Amunts K, Zilles K, *Towards multimodal atlases of the human brain*, *Nat Rev Neurosci*. 2006
- ²⁶ Thompson PM, Sowell ER, Gogtay N, Giedd JN, Vidal CN, Hayashi KM, Leow A, Nicolson R, Rapoport JL, Toga AW, *Structural MRI and brain development*. *Int Rev Neurobiol* 2005
- ²⁷ Lu HC, Mackie K. *An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System*. *Biol Psychiatry*. (2015)
- ²⁸ Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. *The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation*. *Nat Rev Drug Discovery*. (2004)
- ²⁹ Costa MA, *The endocannabinoid system: an emergent player in human placentation*. *Reproductive Toxicology*, Volume 61, June 2016.
- ³⁰ Fakhoury M, *Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Schizophrenia*. *Mol Neurobiol*. 2016 Jan 15
- ³¹ Griffin G, Tao Q, Abood ME *Cloning and pharmacological characterization of the rat CB2 cannabinoid receptor*. *J Pharmacol Ex*. (2000)
- ³² Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJMJ, *Cannabis and the developing brain: Insights from behavior*. *European Journal of Pharmacology*, 2008, 585 441-452.
- ³³ Harkany T, Keimpema E, Barabàs K, Mulder J, *Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development*, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2008:2865 584-590

- ³⁴ Serpelloni G; Diana M; Gomma M; Rimondo C, *Cannabis e danni alla salute*, 2011 http://www.dronetplus.it/pubblicazioni_new/pubbl_det.php?id=654
- ³⁵ Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, Fusar-Poli P, Crippa JA, Nogué S, Torrens M, Pujol J, Farré M, Martin-Santos R *Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. PLoS One.* (2013).
- ³⁶ Downer EJ, Campbell VA (2010). *Phytocannabinoids, CNS cells and development: a dead issue?* Drug Alcohol Rev. 29(1):91-8.
- ³⁷ Galve-Roperh I, Palazuelos J, Aguado T, Guzmán M. *The endocannabinoid system and the regulation of neural development: potential implications in psychiatric disorders.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 259(7):371-82. (2009).
- ³⁸ Kandel D, Davies M, Karus D, Yamaguchi K. *The consequences in young adulthood of adolescent drug involvement. An overview.* Arch Gen Psychiatry. (2012)
- ³⁹ McQueeney T, Padula CB, Price J, Medina KL, Logan P, Tapert SF. *Gender effects on amygdala morphometry in adolescent marijuana users.* Behav Brain Res. 224(1):128-34. (2011).
- ⁴⁰ Lopez-Larson MP, Bogorodzki P, Rogowska J, McGlade E, King JB, Terry J, Yurgelun-Todd D. *Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users.* Behav Brain Res. 220(1):164-72. (2011)
- ⁴¹ Schenk S. Sensitization as a process underlying the progression of drug use via gateway drugs. In: Kandel DB, ed. *Stages and Pathways of Drug Involvement: Examining the Gateway Hypothesis*, pp. 318–336. (2007)
- ⁴² Rubino T, Prini P, Piscitelli F, Zamberletti E, Trusel M, Melis M et al. *Adolescent exposure to THC in female rats disrupts developmental changes in the prefrontal cortex.* Neurobiol Dis. (2015).
- ⁴³ Ellgren M, Spano SM, Hurd YL. *Adolescent cannabis exposure alters opiate intake and opioid limbic neuronal populations in adult rats.* Neuropsychopharmacology. 32(3):607-15. (2007)

- ⁴⁴ Tomaszewicz HC, Jacobs MM, Wilkinson MB, Wilson SP, Nestler EJ, Hurd YL. *Proenkephalin mediates the enduring effects of adolescent cannabis exposure associated with adult opiate vulnerability*. Biol Psychiatry. 72(10):803-10(2012)
- ⁴⁵ Jacobus J, Bava S, Cohen-Zion M, Mahmood O, Tapert SF, *Functional consequences of marijuana use in adolescents*. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 92 (2009) 559-565
- ⁴⁶ Porath-Waller A.J. Canadian Centre on Substance Abuse. *Clearing the Smoke on Cannabis. Chronic Use and Cognitive Functioning and Mental Health* (2009)
- ⁴⁷ Price JS, McQueeney T, Shollenbarger S, Browning EL, Wieser J, Lisdahl KM, *Effects of marijuana use on prefrontal and parietal volumes and cognition in emerging adults*. Psychopharmacology (Berl). 2015 Aug;232(16):2939-50
- ⁴⁸ Medina KL, Nagel BJ, McQueeney T, Park A, Tapert SF, *Depressive symptoms in adolescents: Associations with white matter volume and marijuana use*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 48(6), 592-600 (2007)
- ⁴⁹ Bava S, Frank LR, McQueeney T, Schweinsburg BC, Schweinsburg AD, Tapert SF. *Altered white matter micro-structure in adolescent substance users*. Psychiatry Res. 2009 Sep 30;173(3):228-37
- ⁵⁰ Zalesky A, Solowij N, Yücel M, et al. *Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity*. Brain. 2012 Jul;135(Pt 7):2245-55
- ⁵¹ Kawamura Y, Fukaya M, Maejima T, Yoshida T, Miura E, Watanabe M, Ohno- Shosaku T, Kano M, *The CB1 Cannabinoid Receptor Is the Major Cannabinoid Receptor at Excitatory Presynaptic Sites in the Hippocampus and Cerebellum*, The Journal of Neuroscience, 26(11): 2991-3001
- ⁵² Lorenzo Rampazzo, Anna Corti, Nicola Aguanno, Davide Banon , Claudio Beltrame, Mauro Cibirin, Giuseppe D'Errico, Gerardo Favaretto, Fabio Ferrari, Mario Secolo, Giovanni Serpelloni *“La doppia diagnosi nel Veneto” Indagine sulla prevalenza degli utenti dei Dipartimenti per le Dipendenze con doppia diagnosi psichiatrica* .(2012)

⁵³ Norbert Scherbaum, F. Schifano, Udo Bonnet, *New Psychoactive Substances (NPS) – a Challenge for the Addiction Treatment Services* 2017

⁵⁴ Laura Orsolini Stefania Chiappini, Duccio Papanti, Domenico De Berardis, John M. Corkery and Fabrizio Schifano *The Bridge Between Classical and “Synthetic”/Chemical Psychoses: Towards a Clinical, Psychopathological, and Therapeutic Perspective* (2014)

⁵⁵ Andrew A. Monte , AndrewHopkinson, Jessica Saben, Shelby K. Shelton, Stephen Thornton, Aaron Schneir, AdamPomerleau, Robert G. Hendrickson, Ann M. Arens, Jon B. Cole, James Chenoweth, Spencer Martin, Axel Adams, Samuel D. Banister & Roy R. Gerona *The Psychoactive Surveillance Consortium and Analysis Network (PSCAN): the first year* 29 august 2019

⁵⁶ G. Di Petta, D. Tittarelli *Psicosi e tossicomania: il ruolo della psicopatologia fenomenologica per la comprensione e la cura dei nuovi feriti della mente* www.nuovarassegnastudipsichiatrici.it Vol. 14 - 6 Aprile 2017

⁵⁷ F. Schifano, F. Napoletano, S. Chiappini, A. Guirguis, J. M. Corkery, S. Bonaccorso, A. Ricciardi, N. Scherbaum and A. Vento *New/emerging psychoactive substances and associated psychopathological consequences* 26 giugno 2019

⁵⁸ Gilberto Di Petta *La “Psicosi Sintetica” da nuove sostanze psicoattive(NPS). Comprensione psicopatologica di un caso clinico* 2015

⁵⁹ Aronowitz B, Liebowitz MR, Hollander E et al. *Neuropsychiatric and neuropsychological findings in conduct disorder and attention-deficit hyperactivity disorder*. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences* (2017), 6, 245-249

⁶⁰ JP, Mora ME, Neumark Y, Ormel JH, Pinto-Meza A, Posada-Villa J, Stein DJ, Takeshima T, Wells JE. *Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys*. *PLoS Med.* 2008 1;5(7):e141

⁶¹ Laura d’Arrigo, Alexis Goosdeelm, *European drug report*, 2018

⁶² L' ARTE DEL DIALOGO E DEL CONFRONTO Atti del convegno
"Collaborare Dialogando" Assisi 11-15 novembre 1996

⁶³ Medina KL, Tapert SF, *Effetti cronici dell'uso di marijuana sul cervello e sulle capacità cognitive dell'adolescente. In Cannabis e danni alla salute – Aspetti tossicologici, medici, sociali e linee di indirizzo per la prevenzione e il trattamento*, Serpelloni G, Diana M, Gomma M, Rimondo C (a cura di) (2011) Cierre Grafica (Verona)

⁶⁴ Team Cesie, *CAPPYC programma di educazione preventiva*, 2015

⁶⁵ Riccardo C. Gatti, Dipartimento Dipendenze dell'Asl di Milano, *Dipendenze e giovani*. Rivista Vita (7-9), 2015

⁶⁶ C. Heather Ashton, *Pharmacology and effects of cannabis: A brief review*, British Journal of Psychiatry, Volume 178, Issue 2 (2018)

⁶⁷ Koby Cohen and Aviv M. Weinstein, *Synthetic and Non-synthetic Cannabinoid Drugs and Their Adverse Effects-A Review From Public Health Prospective* 6:162 (2018)

⁶⁸ Scott E. Hadland, MD, MPH and Sion K. Harris, PhD, *Youth Marijuana Use: State of the Science for the Practicing Clinician* Hadland, Scott E, and Sion K Harris. vol. 26,4 (2014): 420-7.

⁶⁹ Murat Seyit, Mert Ozen, Alten Oskay, Emine Kadioglu, *Effectiveness of the synthetic cannabinoids seminar*. Turkish Journal of Emergency Medicine Volume 16, Issue 2, June 2016, Pages 57-59

⁷⁰ Gilberto Di Petta. *La "Psicosi Sintetica" da nuove sostanze psicoattive(NPS)*. Comprensione psicopatologica di un caso clinico 2015